

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N^o

POUR LE

352

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques MARTINEAU

Né à La Roche-sur-Yon (Vendée), le 30 Mai 1895

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broca

Ancien Elève de l'Institut Pasteur

LES XANTHOMES VRAIS
ET LES
PSEUDO-XANTHOMES INFECTIEUX

Président de Thèse : M. le Professeur JEAN-LOUIS FAURE

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1927

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

No 352

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques MARTINEAU

Né à La Roche-sur-Yon (Vendée), le 30 Mai 1895

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broca

Ancien Elève de l'Institut Pasteur

LES XANTHOMES VRAIS
ET LES
PSEUDO-XANTHOMES INFECTIEUX

Président de Thèse : M. le Professeur JEAN-LOUIS FAURE

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1927



LE DOYEN..... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	GUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.....
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY..
	N...
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.
Id.	RANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	JOYEUX.....	Parasitologie
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ¹ .	LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ¹ .
BASSET.....	Pathologie chirurgic ¹ .	LE LORIER.....	Obstétrique.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
BINET.....	Physiologie.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
BRÛLÉ.....	Pathologie médicale.	LIAN.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgic ¹ .	MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ¹ .
CHAMPY.....	Histologie.	METZGER.....	Obstétrique.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ¹ .
CLERC.....	Pathologie médicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgic ¹ .
DEBRÉ.....	Hygiène.	MOURE.....	Pathologie chirurgic ¹ .
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.	MULON.....	Histologie.
DUVOIR.....	Médecine légale.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
ÉGALLE.....	Obstétrique.	RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.	RICHT Fils.....	Physiologie.
FOIX.....	Pathologie médicale.	TANON.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VELTER.....	Ophthalmologie.
HEITZ-BOYER...	Urologie.	VERNE.....	Histologie.
HOVELACQUE....	Anatomie.	VILLARET.....	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		M.	
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	RETTERER.....	Histologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LERI.....	Clinique médicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉPER.....	Clinique méd'cale.
LAIGNEL LAVASTINE ..	Clinique médicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale
LEREBoullet..	Clinique médicale in fantile.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale

CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique ch l'adulte pour les accidentés du travail, les mutil de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation*

A ceux qui me précédèrent dans la carrière médicale,
mes arrière - arrières grands - parents, arrières
grands-parents et grands-parents, les Docteurs BEL-
LŒUVRE et CAHAGNET, RÉZÉ-DUVERGER et CAHAGNET,
René-Saturnin MARTINEAU, M. Albert RÉZÉ-DUVER-
GER.

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MON COUSIN RÉMY CAHAGNET

Mort au Champ d'Honneur.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. FAURE

Professeur de Clinique Gynécologique à la Faculté
de Médecine;

Membre de l'Académie de Médecine;
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Hommage respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Stage :

1913-14. Monsieur le Professeur WALTHER;

1914-15. Monsieur le Professeur KIRMISSON.

Externat :

1919-20. Monsieur le Professeur Pierre DUVAL;

1920-21. Monsieur le Docteur CATHALA;

1921-22. Monsieur le Docteur AUCLAIR;

1922-23. Monsieur le Docteur HALBRON.

Chef de laboratoire :

1923-24. Monsieur le Professeur agrégé S. I. DE JONG;

1924-25. Monsieur le Docteur LÆDERICH;

Monsieur le Professeur agrégé GOUGEROT;

1925-26. Monsieur le Docteur Léon TIXIER;

1926-27. Monsieur le Docteur Léon TIXIER.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMPY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOUPET

Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAISSE,

Médecin des Hôpitaux.

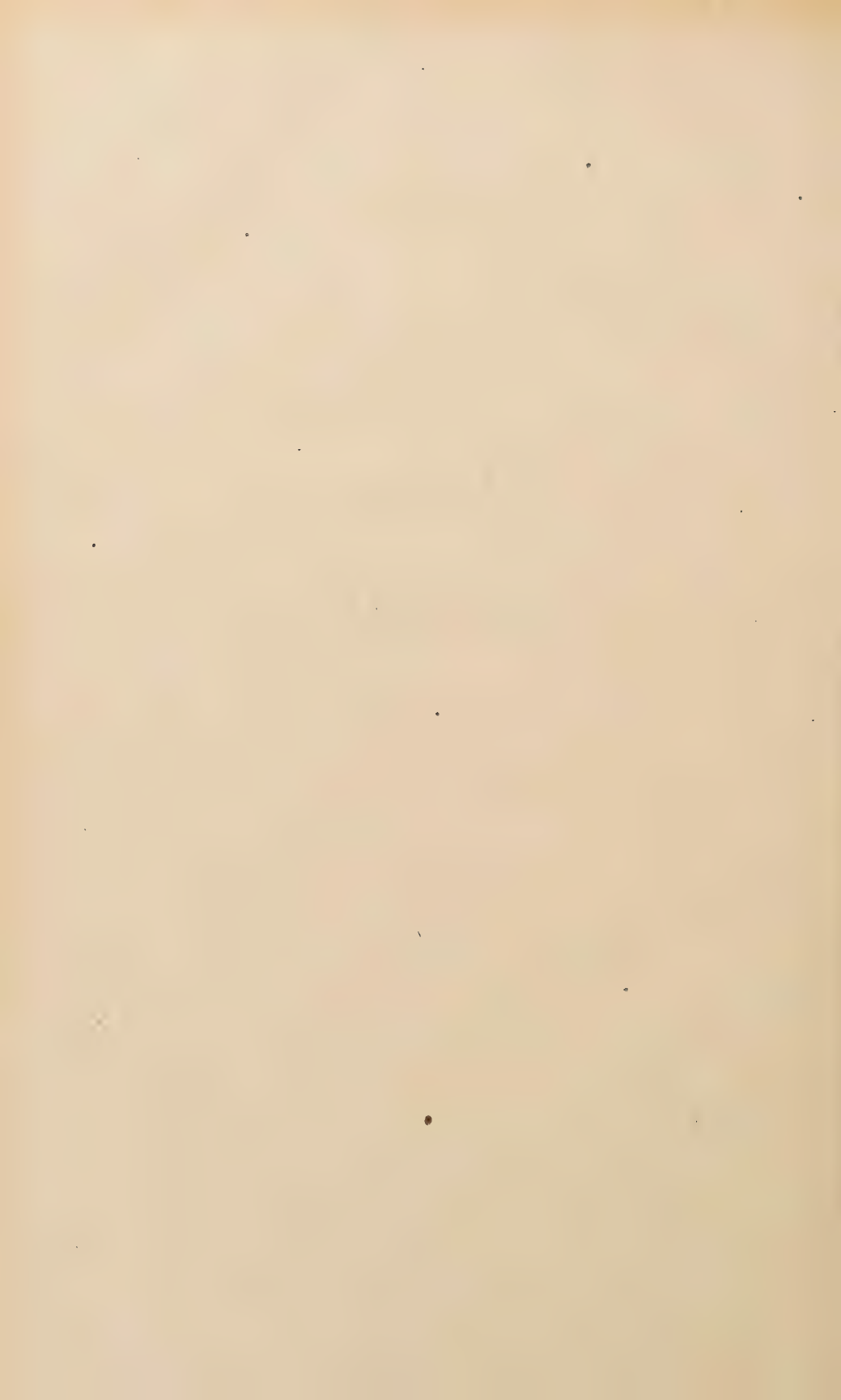
A MONSIEUR LES DOCTEURS BARTHELEMY,

BULLIARD, DOUAY, MONSAINGEON.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

et en particulier

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUMAS.



INTRODUCTION

Il nous a été donné d'observer dans notre laboratoire de l'Hôpital Broca un certain nombre de pièces provenant de biopsies et se rapportant à l'affection appelée Xanthome par les dermatologistes.

En outre de ces pièces provenant du service, et de quelques autres envoyées par le dehors, nous avons eu entre les mains, grâce à la très grande complaisance de notre ami le Docteur Bulliard, des pièces opératoires, ovaires, trompes et seins provenant du service du Professeur Jean-Louis Faure, dans lesquelles se retrouvaient des éléments présentant les mêmes caractères histologiques et chimiques que dans les xanthomes cutanés.

Nous avons aussi examiné d'autres pièces opératoires (tumeur d'un tendon et d'un sein), dans lesquelles nous avons encore retrouvé les mêmes éléments. Cela nous a incité à entreprendre le travail qui va suivre, à cause de la rareté relative de ces tumeurs et du hasard qui a fait réunir entre nos mains un matériel aussi divers.

Nous examinerons successivement les xanthomes

cutanés, xanthomes plans ou xanthomes en tumeurs, les pseudoxanthomes localisés dans le tissu conjonctif ou les tendons, et enfin les pseudoxanthomes infectieux localisés dans les diverses parties de l'appareil génital féminin, sein, ovaire et trompe.

Nous prions M. le Professeur agrégé Champy et M. le Docteur Bulliard, de trouver ici l'expression de toute notre gratitude pour l'aide qu'il nous ont prodiguée au cours de ce travail, par leurs conseils et leur grande expérience histologique.

HISTORIQUE

Royer avait, en 1835, décrit dans son *Atlas* des plaques jaunâtres semblables à la peau de chamois pour la couleur, légèrement saillantes, molles, sans chaleur ni rougeur, quelquefois disposées d'une manière assez symétrique. En 1851, Addison et Gull décrivent cette affection sous le nom de Vitiligoïdes, l'assimilant à une sorte de Vitiligo et en distinguant une forme plane et une forme tubéreuse. En 1863, Wilson en fait une maladie des glandes sébacées, le molluscum sébacéum, puis ensuite l'appelle Xanthelasma. Pavy, en 1866, constate que la couleur jaunâtre caractéristique est due à un dépôt de graisse dans le derme. De nombreux auteurs l'étudient ensuite, Hébra, Kaposi, Virchow, Geber, Simon et Smith qui la dénomment Xanthoma.

En 1871 Utchinson en décrit 37 cas et établit ses rapports avec les ictères et les diverses affections du foie. Bazin, en 1872, en avait isolé la cholestérine et appelé la maladie molluscum cholesterineum.

La question est ensuite approfondie par Lailler, Hillaret et Besnier et surtout par Chambard, qui en présente 57 cas.

Le Xanthome en tumeurs est décrit en 1880 par Carry qui en rapporte quelques cas.

La cellule xanthomateuse a été bien définie et bien individualisée par ces travaux, mais il faut faire une place toute spéciale à ceux de Chambard, car cet auteur peut être à juste titre considéré comme celui qui a poussé le plus loin ses recherches.

La cellule xanthomateuse, qui n'avait été encore individualisée que dans la peau, fut signalée par divers auteurs dans les viscères et dans quelques organes.

Ciaccio trouve des amas de cellules qu'il appelle cellules lécithiniques, ou interstitielles, dans le tissu adipeux du pli inguinal du crapaud. Heurteaux, en 1891, décrit un myélome des gâines tendineuses ; Macheby, en 1896, signale un cas analogue, et tout récemment Poncet, Lecène et Moulonguet. En 1907, De Sinéty et Malassez signalent la présence de cellules xanthomateuses, ainsi que Maresh, à la surface de kystes dermoïdes de l'ovaire. En 1901, Kammer en signale dans des tumeurs du testicule. La même année, Pick et Pinckus qui avaient étudié particulièrement cette question, en publient un cas dans la trompe, puis Miller, qui les appelle tumeurs à cellules pseudo-lutéiniques ou pseudo-xanthiques.

En 1923 Daniel et Babes, rencontrant ces amas dans une trompe, en font une entité morbide spéciale, la salpingite xanthomateuse.

Enfin, tout récemment, Bulliard et Douay en présentent un cas. Ces auteurs ont eu l'amabilité de nous

confier la pièce macroscopique, dans laquelle nous avons pratiqué la série des coupes qui ont été utilisées pour la description d'une des observations présentées dans cette étude.

L'intérêt que présente cette affection tant au point de vue médical, que dermatologique ou chirurgical est considérable, mais les causes de cette maladie, son étiologie, sont extrêmement obscures.

Nous donnerons dans les pages qui vont suivre un exposé détaillé des techniques que nous avons employées : En effet, comme les résultats histologiques, les descriptions des coupes sont fonction des méthodes de fixation, de coloration, donc parfaitement artificielles, nous avons jugé utile de les décrire minutieusement, car nous avons parfois légèrement modifié les méthodes classiques.

Les techniques employées pour l'étude des diverses graisses ont été les suivantes :

Fixation des pièces = Formol à 10 %, liquide de Bouin.

Inclusion à la paraffine après déshydratation, selon les techniques habituelles, coupes à congélation par l'acide carbonique liquide.

Colorations =

Pour l'étude de la topographie générale, nous nous sommes servi des méthodes usuelles, hématoxyline au fer, hématéine éosine orange, Van Gieson modifié (hématoxyline ferrique ponceau picro-acétique). Trichronique de Pierre Masson à l'hémoloxylene au fer, ponceau, vert lumière.

Les graisses ont été étudiées sur des coupes à congélation, par les techniques suivantes, qui nous ont donné d'excellents résultats.

Colorants solubles dans les corps gras.

Rouge neutre : s'emploie en solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique.

Scharlat R : Nous employons une solution saturée de Scharlat dans l'alcool acétone à parties égales à 50°.

Colorer fortement les noyaux à l'hématéine, différencier, passer dans l'alcool à 70°, maintenir 30 minutes dans la solution de Scharlat en vase clos. Laver à l'alcool à 60°, puis à l'eau. Monter au sirop d'Apathy.

Soudan III : On peut faire agir le colorant après passage à l'alcool à 60°, ou après mordantage de un à huit jours par séjour dans une solution de bichromate de potassium à 5 %.

On emploie une solution saturée à 50° dans l'alcool à 70°.

Laver les coupes dans l'alcool à 70°, laisser dans le colorant un temps variable, selon le résultat à obtenir, laver à l'alcool.

On colore les noyaux à l'hématéine, on différencie par l'alcool chlorhydrique à 50°. On monte au sirop de lévulose ou d'Apathy. Colorants bleus.

Le Nilblau ou sulfate de bleu de Nil colorant dérivé de l'éthyltoluidine est soluble dans l'eau, ne dissout pas une partie des graisses comme les colorants alcooliques, et teinte les graisses et les tissus de deux façons

différentes, et distingue les acides gras des graisses neutres.

On colore environ une demi-heure dans une solution saturée, on différencie par l'acide acétique à 1 % et on monte à la glycérine, à l'Apathy, ou au sirop de Lévulose.

Acide osmique : Colorer des fragments très peu épais dans une solution d'acide osmique à 2 % pendant, 36 à 50 heures; déshydrater, passer 45 minutes dans l'éther de pétrole à 45°, puis dans la paraffine à 50° une demi-heure. Coller à l'eau, déparaffiner par l'éther de pétrole. Monter à la glycérine.

La coloration secondaire s'obtiendra en faisant séjourner la coupe 30 minutes environ dans l'alcool à 70°. Cette méthode a été surtout utilisée pour étudier la solubilité des graisses après l'action de l'acide osmique.

Méthode de Smith-Dietrich :

Fixer au formol à 10 %. Couper à congélation.

Laisser les coupes 24 à 48 heures à l'étuve à 37° dans une solution de bichromate de potasse à saturation.

Laver à l'eau.

Colorer à l'hématoxyline acétique de Kultschitzky 4 à 5 heures à l'étuve à 37°.

Solution d'hématoxyline à 10 % dans l'alcool absolu datant de 6 mois..... 10 parties.

Eau acétifiée à 2 %..... 90 parties.

Différencier dans la solution de ferrocyanure de

Weigert (ce temps sera de préférence effectué à la nuit).

Laver à l'eau (grand lavage).

Monter au sirop de lévulose.

Cette méthode colore en bleu noir les lipoides.

Méthode de Ciaccio. — Fixer 24 à 48 heures dans :

Bichromate de potasse à 3 %..... 100 cc.

Formol, à 40 %..... 20 cc.

Acide acétique cristallisable..... 5 cc.

2° Eau courante 24 heures.

3° Déshydratation par la série des alcools.

4° Alcool absolu 2 heures, xylol 1 heure, paraffine à 52° 2 heures, puis paraffine à 60° 30 minutes.

Couper, coller à la gélatine bichromatée.

Colorer une demi-heure dans une solution saturée de Soudan III dans l'alcool à 85°, décolorer 30 minutes par l'alcool à 60°.

Laver à l'eau distillée et recolorer par hématéine vert lumière ou hématoxyline au fer Heidenhain.

Monter à la gomme d'Apathy.

Méthode de Fischler, pour la mise en évidence des acides gras.

Fixer au formol, couper à la congélation.

Mordancer 24 à 48 heures à l'étuve à 37° avec une solution concentrée d'acétate de cuivre.

Rincer à l'eau distillée, puis colorer avec :

A { Hématoxyline 1 partie.
Alcool absolu 10 parties.

B	Eau distillée	90.
	Solution saturée de carbo-	
	nate de lithine.....	1.

Mélanger quelques jours avant l'emploi, et colorer 30 minutes.

Différencier longuement dans la solution :

Ferricyanure de potassium...	2,5
Borax	2
Eau distillée	100

Cette solution sera étendue largement avant l'emploi, et la différenciation poussée jusqu'à décoloration des globules rouges. Lavage à l'eau, montage à la glycérine, ou à l'Apathy.

On peut inclure au baume ou colorer les graisses neutres à côté des acides gras par le Soudan.

Les acides gras sont en noir foncé. Le mélange acide oléique-cholestérine est coloré faiblement.

Réaction de Golodetz, pour la mise en évidence des éthers de la cholestérine. Faire agir sur une coupe à congélation étalée sur lame le mélange :

Acide sulfurique	5 parties.
Formol à 30 %.....	2 parties.

Après une à deux minutes les tissus renfermant des éthers de la cholestérine donnent une coloration brun rouge.

La même réaction est donnée avec les graisses et l'acide oléique libre. La distinction se fait avec les vapeurs d'acide osmique, avec lesquelles la cholestérine pure ne donne rien.

Fer. — Nous avons pratiqué la recherche du fer par la méthode de Perls : Traiter les coupes 15 minutes dans une solution concentrée de ferrocyanure de potassium. Laver à l'eau distillée, puis plonger 5 minutes dans l'acide chlorhydrique pur à 1 % dans l'eau distillée. Après lavage colorer à la safranine, et monter. Il se forme un précipité de bleu de Prusse caractéristique du fer.

Pigments et éléments du système réticulo-endothélial. — Nous avons utilisé la méthode de Pierre Masson au liquide de Fontana suivi de virage au liquide de Cajal et de coloration de fond au Magenta picro-indigo-carmin.

Acide urique et urates. — Selon les conseils de M. le Professeur agrégé Blanchetière, nous avons traité un fragment de tumeur (fragment frais fixé depuis peu par le formol) par un mélange d'éther et de chloroforme pour dissoudre les graisses, puis en le faisant séjourner pendant deux jours dans la lessive de soude diluée. On décante et on ramène à la neutralité en présence de tournesol, avec de l'acide chlorhydrique dilué. On évapore à sec au bain-marie en ayant grand soin de ne pas calciner. On mélange le résidu avec un peu d'acide azotique nitreux. On chauffe au bain-marie à disparition des vapeurs nitreuses et apparition d'un résidu rougeâtre.

On fait agir l'ammoniaque ou les vapeurs ammo-

niacales sur une partie du résidu. On obtient une coloration pourpre.

Si on fait agir la soude ou la potasse, on a une coloration bleu violacé, qui décèle la présence de l'acide urique ou de ses dérivés. Cette réaction, appelée réaction de la murexide, est caractéristique des bases puriques.

Malheureusement, elle exige pour être positive des quantités assez considérables d'acide urique, et dans les conditions où nous avons opéré, il y avait des impuretés nombreuses et un milieu alcalin qui gênait la réaction, surtout dans les conditions de température et d'aération.

Nous avons préféré employer une méthode plus sensible, tirée du principe du dosage de l'acide urique dans le sang, selon la technique de Grigaut.

On caractérise l'acide urique par la coloration bleue qu'il donne à froid et en milieu alcalin, en présence de carbonate de soude avec le réactif de Folin et Denis, réactif phosphotungstique, dont la formule est la suivante :

Tungstate de sodium.....	100
Acide phosphorique 60° Baumé....	80
Eau distillée	800

Faites bouillir une heure dans un ballon à long col pour éviter l'évaporation et compléter à 1.000 avec de l'eau distillée après refroidissement.

Mode opératoire. — Nous avons débarrassé les fragments de la tumeur de leurs graisses et fait pas-

ser l'acide urique en solution à l'état d'urates alcalins en traitant les pièces par la lessive de soude diluée au 1/5°.

On sépare, on filtre, on neutralise par l'acide trichloracétique en léger excès, de façon à ce que le milieu soit légèrement acide et qu'on obtienne ainsi une défécation des matières étrangères. On refiltre s'il y a lieu. On ajoute à une quantité donnée, soit 5 cc. de liqueur extractive, un centicube de réactif de Folin et Denis, et 15 cc. de solution saturée de carbonate de soude anhydre fraîchement préparée.

La coloration bleu violacé, très belle, est obtenue presque de suite, s'il existe de l'acide urique dans la liqueur essayée.

Nota. — Cette coloration n'est plus caractéristique quand on opère en milieu renfermant des corps à fonction phénolique, qui donnent dans des conditions similaires des colorations analogues. En particulier, ne pas rechercher cette coloration après application d'antiseptiques phénolés ou sur des pièces fixées dans des solutions picriquées ou phénolées.

Nous avons fait des essais de cette réaction sur divers tissus. Elle s'est montrée négative avec la peau normale, quelques organes et quelques tumeurs.

Elle a été positive avec les xanthomes cutanés, mais non avec les pseudoxanthomes. Nous reviendrons d'ailleurs sur l'importance que nous a paru avoir cette réaction au cours des pages qui vont suivre.

Recherche du carotène. — La recherche du carotène, pigment jaunâtre très répandu dans la nature, colorant la plupart des végétaux et des graisses de l'organisme, a été effectuée par notre ami Baude sur des morceaux de tumeur fraîche. La technique employée a été la suivante :

Le carotène est un carbure à fonction éthylénique, s'oxydant facilement en donnant des oxycarotènes qui sont incolores, d'où la nécessité d'opérer vite et l'abri de l'oxygène qui amènerait une oxydation assez rapide. D'après Willstætter sa formule serait $C_{40}H_{56}$.

La tumeur fraîche est hachée et desséchée au vide, pour éviter l'oxydation. Elle est ensuite broyée après dessiccation et la poudre est épuisée dans l'appareil de Kumagawa avec de l'éther de pétrole. On obtient ainsi une solution renfermant de la cholestérine, des graisses neutres, et du carotène.

On évapore au vide et on reprend par un volume connu de sulfure de carbone, car dans cette substance le carotène donne son maximum de coloration. Cette solution impure pourra être utilisée pour des recherches spectroscopiques. On pourra purifier cette solution et éliminer les graisses et la cholestérine par l'alcool fort qui ne dissout pas le carotène.

On reprendra le résidu par le sulfure de carbone et on pourra procéder au dosage par comparaison avec une solution titrée de carotène dans le sulfure de carbone.

Le carotène cristallise en cristaux rhomboédriques, son point de fusion atteint les environs de 174° , mais

dépend du mode de chauffage. Avant d'atteindre le point de fusion, il y a ramollissement préalable des cristaux.

Le carotène est insoluble dans l'alcool méthylique à froid, peu soluble à chaud. Il est soluble dans l'éther bouillant à raison de 1 pour 900, dans l'éther de pétrole à 1 pour 1.500. Facilement soluble dans la benzine, l'éther, le chloroforme.

Microscope polarisant. — L'étude des graisses et de leurs composés ne serait pas complète sans l'emploi de lumière polarisée, pour rechercher leur biréfringence.

On appelle corps biréfringent, un corps translucide qui décompose le rayon lumineux qui le pénètre en deux rayons réfractés, dont l'un est dit ordinaire, et est perpendiculaire à l'autre qui est dit extraordinaire. On utilise cette propriété à l'aide d'un microscope polarisant muni d'un analyseur et d'un polarisateur. N'importe quel microscope peut être transformé en microscope polarisant par l'adjonction de ces deux appareils. Le polarisateur est formé d'un Nicol dont les faces terminales sont obliques par rapport à l'axe optique. Il se met à la place de l'éclairage d'Abbe. L'analyseur est un Nicol dont les faces terminales sont normales à l'axe. Il se met à la place de l'oculaire. Il est en outre muni d'un système lui permettant une rotation complète autour de l'axe du microscope.

Recherche de la biréfringence. — Les nicols sont croisés de façon que le champ du microscope soit obscur. Si l'objet n'est pas biréfringent (isotrope) il ne modifie en rien la marche des rayons lumineux : le champ reste obscur. S'il est biréfringent (anisotrope) le faisceau lumineux qui le frappe est réfracté en deux nouveaux faisceaux de lumière polarisée, faisceau extraordinaire et faisceau ordinaire secondaires. Le nicol analyseur laisse passer le faisceau extraordinaire : le corps biréfringent apparaît lumineux sur champ obscur.

Si on fait tourner le corps biréfringent, il se montre lumineux dans quatre positions et sombre dans quatre autres, orientées à 90 degrés par rapport aux premières.

Un corps biréfringent, de forme symétrique par rapport à un axe parallèle à l'axe optique du microscope, peut être considéré comme la figure d'évolution constituée par un corps anisotrope quelconque tournant autour de l'axe du microscope. Dès lors, il présentera à 45 degrés de distance des maxima de clarté et d'obscurité. On aura donc quatre branches lumineuses séparées par quatre branches sombres. Ce phénomène est le phénomène de la croix de polarisation.

Les corps biréfringents présentent aussi des variations de coloration produites par absorption inégale des rayons polarisés, suivant diverses directions dépendant de la constitution optique de l'objet. C'est le phénomène du pléïochromisme.

Pour l'observer, on retire l'analyseur et on ne se

sert que du polarisateur. On fait tourner l'objet sur son axe et on observe les changements de coloration. Certains corps, comme les cristaux colorés de la carotte, paraîtront deux fois colorés en rouge intense, deux fois presque incolores. Ce phénomène est dû à ce que ces cristaux laissent passer dans une direction tous les rayons du spectre et dans une autre seulement les rayons rouges.

Remarque. — Pour obtenir une bonne observation au microscope polarisant, il faut éviter la lumière étrangère à celle du miroir placé sous le microscope et s'assurer que les lames et lamelles ne présentent aucune trace de biréfringence.

Interprétation des Résultats

Nous avons pensé qu'il eut été fastidieux d'énumérer après chaque coloration les résultats obtenus par chaque technique sur les différents éléments essayés par les réactifs spéciaux. Nous avons préféré condenser tous les résultats en un tableau synoptique, ce qui rend les interprétations plus claires et plus faciles.

	Biréfrin- gence	Rouge neutre	Bleu nil	Soudan III	Scarlat R.	Acide osmique	Ciaccio	Fischler	Smith Dietrich
Phosphalides { Cephaline. Sphingomyline.	+	rouge	bleu	rose	o	gris bistre	+ o Kawamura	o	noir gris
Cérébrosides.	+	rouge	bleu	rose	o	noir	o	+ -	o
Acides gras.	-	grenat	bleu noir	rouge jaune pour Kawamura	o saturés + non sa- turés	noir	acide oléique + les aut. -	+	gris à la longue
Ethers de la Cholestérine.	+	o	rose à la longue	orangé	rose pâle	gris clair	o	o sauf combinats. de l'acide oléique avec la cholestérine.	o
Ethers de la Glycerine.	o	o	rouge	rouge	rosé	noir	o	o	o
Lécithines.	légèrem. positif sur les bords	rose pâle	bleu	rougeâtre	o	brun noir variable	+	o	noir gris
Savons.	o					gris	+ à la longue	+	o

Généralités sur la Cholestérine

La cholestérine appartient au groupe des stérines, alcools non saturés, à poids moléculaire élevé, qui de par le rapport des atomes de carbone aux atomes d'hydrogène, se placent au voisinage des polyterpènes. La cholestérine subit dans les tissus une certaine oxydation, comme l'ont démontré les travaux de Lifschütz, mais ces corps oxycholestérinés sont encore mal définis. La cholestérine donne avec les acides gras des éthers que nous avons retrouvés dans les pièces que nous avons étudiées. On sait depuis longtemps que ces éthers de la cholestérine se rencontrent dans tout l'organisme, sauf les dents et les os. Elle est abondante dans les tissus jeunes et dans les tissus altérés. Quelle est son origine? Nombreuses sont les hypothèses émises à ce sujet. Nous ne citerons que pour mémoire les anciennes théories qui la font provenir d'un produit de désintégration de la cellule nerveuse utilisé dans l'organisme avant son élimination, ou qui la considèrent comme produite par les éléments leucocytaires détruits, théorie insoutenable, puisque le taux de la cholestérine n'est pas considérablement augmenté dans les leucémies.

Actuellement deux théories, appuyées sur une expérimentation sérieuse, semblent devoir être admises : celle de l'origine exogène et celle de l'origine endogène (Jankau, Kusomoto, Dorée et Gartner, Grigaut, Chauffart).

1° *Origine exogène.* — La cholestérine serait apportée dans l'organisme par les aliments, sous forme de cholestérine par les viandes ingérées ou par les végétaux sous forme de phytostérine. Si la cholestérine est amenée en grande quantité par une alimentation particulièrement riche en cette substance, le produit de sa désintégration, la coprostérine n'augmente pas dans une proportion abondante dans les selles. L'organisme en accumule donc une certaine quantité. D'autre part, Cianni et Mueler ont montré que la ligature du canal cholédoque supprime l'hypercholestérinémie chez le chien. La cholestérine passerait donc après absorption par l'intestin dans les chylifères, de là dans le sang et les cellules. De plus, l'administration prolongée de cholestérine *per os* ou par injections, amène chez les animaux la formation de xanthomes expérimentaux.

2° *Origine endogène.* — La véracité de cette hypothèse a été mise en évidence par de nombreuses expériences sur les animaux et les organes isolés. Artom, en 1923, a mis en évidence le rôle élaborateur et destructeur du foie. La synthèse intraorganique semble démontrée, sans que toutefois on puisse préciser aux dépens de quelles substances s'effectue cette synthèse. Est-ce aux dépens des graisses, est-ce au dépens de leurs produits de clivage?

Le rôle des divers organes est beaucoup plus discuté.

Le rôle d'élaboration était attribué aux glandes

surrénales et au corps jaune. Actuellement l'école allemande considère que ces organes accumulent la cholestérine et jouent un rôle de régulation dans son métabolisme.

En France, Colombiès dans une étude expérimentale très approfondie de la question, montre le rôle élaborateur de l'intestin, du foie et de la rate, et le rôle éliminateur du poumon. Les chiffres obtenus par cet auteur dans les dosages du sang pratiqué chez des animaux splénectomisés, et surrénalectomisés, le sang étant prélevé chez un même animal en divers endroits du système veineux ou artériel confirment nettement ces théories.

Quoi qu'il en soit, le taux de la cholestérinémie est augmenté du fait de certaines lésions organiques.

C'est ainsi qu'au cours des néphrites chroniques, Grigaut, Chauffart et Guy Laroche ont vu ce chiffre dépasser 10 grammes.

On rencontre fréquemment des xanthomes chez les brightiques, et la rétinite brightique serait en particulier due à des dépôts de cholestérine dans la rétine. Nous aurions été très désireux d'examiner une de ces pièces. Malheureusement il nous a été impossible de nous en procurer.

Les uricémiques, lithiasiques rénaux, goutteux dont le foie est touché dans sa fonction uricolytique, présentent une hypercholstérinémie (Colombiès), et nous nous sommes demandés avec M. Sézary, si l'acide urique n'agissait pas comme catalyseur en favorisant l'accumulation de la cholestérine en

quelques points. Les xanthomes des diabétiques sont un fait trop connu pour que nous insistions ici sur ce sujet.

Enfin l'hypercholestérolémie dont s'accompagne la grossesse amène parfois la formation d'amas xanthomateux discrets localisés à la peau, et disparaissant après l'accouchement.

Nous exposerons maintenant les observations des malades et les principaux cas qu'il nous a été donné de suivre au point de vue anatomopathologique.

Dans cet exposé, nous débuterons par les xanthomes cutanés, les xanthomes en tumeur, pour terminer par les pseudos xanthomes rencontrés dans des organes ayant été le siège d'une infection quelconque, et où on ne les rencontre pas habituellement.

OBSERVATION N° 1 (Personnelle)

Xanthomes multiples.

M^{lle} H..., 18 ans, présente des tumeurs multiples siégeant à la face latérale des doigts des deux mains, au niveau de l'articulation phalango-phalangienne. Ces tumeurs sensibles à la pression ont une consistance dure et présentent l'aspect des tophi goutteux. Certaines de ces tumeurs existent depuis le jeune âge, d'autres se sont développées insensiblement depuis deux à trois ans. La peau qui les recouvre, et à laquelle elle n'est pas adhérente, a l'aspect normal. On constate au niveau du premier et du cinquième espace interdigital deux petites tumeurs lisses, lobées, légèrement surélevées, de couleur jaune chamois, ayant à peu près le volume d'une lentille. Au niveau de l'olécrane gauche, il existe une tumeur

semblable, mais beaucoup plus étendue et plus volumineuse. Une tumeur analogue existait sur le coude droit. Elle a été enlevée chirurgicalement, il y a six ans, laissant une cicatrice où la peau est rosée, lisse et amincie. Un reliquat de la tumeur primitive subsiste à l'un des angles de la cicatrice; il a la grosseur d'un pois et s'est développé depuis l'intervention. Au niveau du tendon d'Achille on constate la présence d'une tumeur sous-cutanée du volume d'une noix, d'allure fibromateuse, multilobée, non adhérente à la peau, mais adhérente au tendon. Comme au niveau des doigts, la peau a sa coloration normale. Cette tumeur est douloureuse à la pression, rend le port des chaussures montantes impossible, mais ne gêne nullement les mouvements du pied. Les tumeurs des doigts également n'entravent pas les mouvements; la malade est, entre parenthèses, une excellente pianiste, et c'est seulement un souci d'esthétique, car les doigts paraissent difformes, comme il est facile de s'en rendre compte par la photographie, qui amène la malade à réclamer l'intervention.

La coloration des tumeurs cutanées fait de suite porter le diagnostic de xanthomes cutanés multiples, répondant aux variétés planes et tubéreuses.

Quant aux tumeurs des doigts et du tendon d'Achille, le fait d'avoir vu un cas similaire nous fait penser qu'il s'agit peut-être de tumeurs xanthomateuses.

Opération. — Les deux mains sont opérées séparément à huit jours de distance. Anesthésie locale à la novocaïne. On éprouve une assez grande difficulté à extirper les tumeurs, étant donné l'absence de plan de clivage et la non délimitation et les adhérences aux gaines tendineuses et aux ligaments articulaires. Hémostase facile; suture au crin.

Les xanthomes cutanés sont extirpés en masse, ainsi que la tumeur du tendon d'Achille pour laquelle on

éprouvé les mêmes difficultés que pour les doigts. Suites opératoires normales; cicatrisation sans chéloïde.

On pratique une coupe macroscopique de ces tumeurs. Elles renferment, au milieu d'un tissu très dense et dur à couper, des amas de couleur jaune chamois, caractéristiques des formations Xanthomateuses. Il s'agit bien de xanthomes en tumeurs.

Les pièces sont fixées au liquide de Bouin et coupées soit à congélation, soit après inclusion à la paraffine.

Examen histologique des xanthomes cutanés.

La tumeur est constituée par des cellules polyédriques disposées en amas ou en travées, de dimensions variables, à noyau généralement unique, le plus souvent ovulaire, finement granuleux avec un petit nucléole, à protoplasme finement réticulé. Ces cellules répondent d'une manière très caractéristique aux cellules xanthélasmiques décrites par Chambard et de Vincentiis. Elles sont développées dans le derme superficiel et papillaire, sous la louche de Malpighi et sont, le plus souvent, à son contact immédiat. Elles semblent s'ordonner autour des vaisseaux de petit et moyen calibre. Par endroit, elles se fusionnent les unes les autres, et le vaisseau centre l'amas xanthomateux. Autour de ces amas on trouve du tissu conjonctif normal avec quelques granulations lipidiques visibles dans quelques-unes de ces cellules.

L'endothélium des vaisseaux est légèrement épaissi et dans l'épaisseur de la tunique vasculaire on trouve de petites cellules rondes et des cellules dont le protoplasme renferme des gouttelettes graisseuses. On rencontre aussi quelques cellules géantes, possédant plusieurs noyaux, disposés sans ordre dans la masse protoplasmique, ou se groupant en une circonférence régulière vers le centre de la cellule.

Nous n'avons observé aucune division karyokinétique parmi les cellules xanthomateuses.

La série des réactions colorantes pratiquées sur des coupes à congélation nous montre que les cellules tumorales sont bourrées de granulations dont la majorité donne les réactions des éthers de la cholestérine. On détecte aussi la présence d'acides gras et de graisses neutres et d'éthers de la glycérine, le tout en faibles proportions. La recherche du fer se montre négative; celle du carotène positive; celle de l'acide urique sur des fragments dissociés de la tumeur donne la coloration caractéristique. En lumière polarisée, on constate que la majorité de ces substances est anisotrope.

Examen des tumeurs des doigts et du tendon d'Achille.

Là encore on retrouve les xanthocytes typiques et toutes les réactions des éthers de la cholestérine. Mais ces tumeurs sont particulièrement riches en tissu conjonctif. On rencontre ce tissu à tous les stades de son évolution, tantôt très dense, tantôt fibrillaire, tantôt formé de cellules renfermant des granulations lipodiques. Nous avons eu l'attention particulièrement attirée sur la netteté des zones de transition conjonctivo-xanthomateuse, facilement visibles, comme il est aisé de s'en rendre compte par la photographie.

Le tissu conjonctif a un aspect bien régulier et n'a pas cet aspect tourmenté que nous avons rencontré dans une pièce que nous décrivons ci-après.

Les cellules xanthomateuses sont serrées les unes contre les autres et de forme plutôt allongée. Les cellules géantes sont extrêmement abondantes et semblent provenir de la fusion de plusieurs cellules, car, comme nous l'avons constaté dans d'autres préparations, on retrouve dans le cytoplasme des débris de membranes cellulaires.

Les noyaux ne diffèrent en rien de ceux que nous avons examinés dans les autres xanthomes; à tout le plus peut-on en signaler un assez grand nombre en pycnose.

Les vaisseaux sont très épaissis. On trouve disséminés, dans le tissu conjonctif, quelques glandes sudoripares sclérosées, des nerfs qui semblent présenter des lésions de dégénérescence et quelques petits amas inflammatoires à cellules rondes, à plasmocytes avec quelques cellules éosinophiles.

Nous avons trouvé également un petit amas hémorragique en voie de résorption au niveau duquel la réaction du fer s'est montrée positive. Là encore, les graisses étaient en majorité formées par des éthers de la cholestérine, quelques acides gras, quelques graisses neutres et quelques sphérules d'éthers de la glycérine.

La recherche de l'acide urique s'est montrée nettement positive par réaction colorimétrique.

Nous avons pu suivre cette malade et l'examiner aussi complètement qu'il nous a été possible.

Elle n'accuse rien dans ses antécédents familiaux; a des frères et sœurs et des parents qui ne présentent aucune lésion similaire. Elle n'a jamais eu de maladie sérieuse; a été réglée à 16 ans et normalement depuis. Elle se porte habituellement bien, n'est pas sujette aux états migraineux. Nous n'avons relevé chez elle aucune lésion organique; sa tension artérielle est normale; la coloration de ses téguments normale, mais elle a un système pileux très développé. Elle ne présente pas de tumeurs naeviques, dont la co-existence avec le xanthome avait été signalée par Chambard et von Wierchow.

Nous avons pratiqué chez cette jeune fille les examens suivants :

Examen de sang.

Hématies	5.200.000
Leucocytes	6.000

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	67 %
Polynucléaires éosinophiles	1,2
Grands mononucléaires	6,4
Moyens mononucléaires	14,4
Lymphocytes.	8
Forme de transition.....	3
	100

Pas de formes anormales.

Réaction de déviation du complément.

La réaction est totalement négative avec les méthodes de Hecht, Jacobsthal, Wasserman. Chaque réaction ayant été pratiquée avec l'antigène Bordet, l'antigène Foie Hérédé et l'antigène Jaubert (antigène cholesténimé). La série des dosages suivants a été effectuée par notre ami R. Colas; qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements pour sa complaisance et sa très grande habileté technique.

Le dosage du sucre dans le sang a donné avec la méthode de Bertrand 1 gramme 05.

Le dosage de la cholestérine, selon la technique de Grigaut, a donné 1 gramme 65 (hypercholestérolémie légère).

Le dosage de l'acide urique (technique de Grigaut, Folin et Denis) a donné les résultats suivants :

Sérum 0,08, normalement 0,04 à 0,05.

Hématies 0,24, normalement 0,18 à 0,25.

Sang total 0,19, normalement 0,10 à 0,15.

Nous avons donc constaté une légère augmentation du taux d'acide urique, et présence d'une réaction très nette avec les tumeurs des doigts; cas identique à celui signalé par Sézary et Leblanc dans un cas de xanthome disséminé de la face.

Voir Planche I, figures 1, 2, 3, 4, 6, 7.

— Planche II, figures 1, 3, 6.

OBSERVATION N° 2

(Obligemment prêtée par M. le Prof^r agrégé Sézary).

*Xanthome auriculaire et palpébral,
chez une hypercholestérimémique et hyperuricémique,*

M^{me} N..., 50 ans, présente un xanthome typique siégeant aux deux paupières. A la suite d'une poussée d'eczéma elle constate la présence d'éléments xanthomateux siégeant principalement sur le lobe de l'oreille, où les éléments sont gros et diffus, et sur le pavillon et l'hélix où ils sont plus discrets. Ces éléments existent aux deux oreilles, mais l'oreille gauche est en outre le siège d'un eczéma suintant. La malade prétend n'avoir constaté ces formations que depuis deux ans, mais il est incontestable qu'elles existaient bien antérieurement.

La malade ne présente aucune autre lésion xanthomateuse sur le corps ou les membres, n'a aucun trouble visuel. On note seulement chez elle, comme dans notre observation n° 1, un hypertrichose marquée. A l'examen, rien au cœur, au poumon ou ailleurs.

Tension 17,5 11,5 (Vaquez).

Dosage du glucose dans le sang (Bertrand) : 1 gr. 95 par litre.

Dosage de la cholestérimémique : 2 gr. 25 par litre.

Dosage de la lipémie : 8 gr. 50 par litre.

Dosage de l'urée sanguine : 0,30 par litre.

Dosage de l'acide urique :

Sang total	0,19
Plasma	0,10
Sérum	0,08

Tous ces chiffres, sauf celui de l'urée, sont supérieurs à la moyenne.

Etant donné la couleur, la forme et la consistance des lésions, M. Sézary pose le diagnostic de xanthome, mais

on peut se demander si, étant donnée la localisation, il n'y aurait pas coexistence avec des tophi goutteux. La biopsie a montré qu'il n'en était rien. M. Sézary nous ayant donné des coupes à congélation pour rechercher les substances intra-cellulaires, nous avons constaté la présence de cellules de Chambard typiques. De plus, la disposition typique du tophus en trois zones concentriques : cholestérine au centre, urate de soude l'enveloppant, réaction à cellules géantes et fibroconjonctive engainant tout le dépôt et tendant à le transformer en tumeur fibreuse banale, n'a pas été observée.

La couche de Malpighi est normale, sa disposition papillaire peu accentuée et d'aspect généralement aplati.

La couche cornée est en légère hyperkératose.

Le tissu conjonctif sous-dermique est le siège d'amas xanthomateux, composé de cellules isolées, ou groupées en trainées ou en amas, étant parfois au contact de la banale, mais le plus souvent séparées par une mince couche de tissu conjonctif. Les cellules géantes sont extrêmement rares. Les vaisseaux sont abondants, épaissis, centrant souvent les amas xanthomateux. Infiltrat lympho-plasmocytaire discret. Pas de zones hémorragiques. Réaction fibreuse assez abondante.

Les réactions colorantes mettent en évidence les éthers de la cholestérine dans les cellules de Chambard avec quelques acides gras et graisses neutres en minime quantité. Coloration normale des cellules adipeuses banales. La réaction du fer s'est montrée négative, celle de l'acide urique légèrement positive.

L'hypertension sans lésion rénale, l'hirsutisme fruste (dont les relations avec l'hyperplasie de la couche spongiocytaire de la surrénale sont bien connues); l'hypercholestérinémie et l'hyperuricémie font penser à une lésion du foie et de la surrénale.

La notion d'hyperuricémie et la présence d'acide

urique dans les coupes ont fait penser au rôle catalyseur que pouvaient jouer de petites quantités d'acide urique. Nous reviendrons sur cette hypothèse de M. Sézary en traitant la pathogénie du xanthome, car nous avons observé ces faits chez une autre malade.

Voir planche II, figure 5.

OBSERVATION N° III (personnelle)

Peu de temps après avoir examiné le xanthome en tumeurs que nous venons de décrire, il nous a été donné d'avoir à examiner une tumeur d'un tendon fléchisseur de l'index, tumeur qui présente des caractères bien différents de celles que nous venons de décrire.

M^{me} C. B., 34 ans, présente une petite tumeur située au niveau de l'articulation phalango-phalangienne de l'index droit. Cette tumeur est située à la face antéro-externe du doigt. Elle ne peut préciser la date du début, mais depuis plusieurs mois cette tumeur a augmenté de volume, est douloureuse à la pression et cause une gêne fonctionnelle assez marquée.

Opération. — Après anesthésie locale à la novocaïne, incision de la peau et de la gaine tendineuse, la tumeur est extirpée facilement. On enlève en même temps un morceau du tendon auquel elle est fortement adhérente. Suites opératoires normales. La malade, revue à plusieurs reprises, n'accuse ni douleur, ni décidive locale et se sert de son doigt comme avant.

Macroscopiquement cette tumeur de la grosseur d'un pois, arrondie, légèrement lobée, est formée d'un tissu dense et on pense qu'il s'agit d'une tumeur fibreuse.

Microscopiquement, on observe que cette tumeur, bien encapsulée, est constituée par trois sortes de for-

mations : du tissu conjonctif, des nodules de tissu fibroblastique, avec des cellules géantes et des amas de cellules xanthomateuses.

Le tissu conjonctif dense est de type adulte. Riche en collagène, pauvre en cellules, il rappelle d'assez près la structure du tendon. Il renferme en quelques endroits des zones d'aspect ostéoïdes et des reliquats hémorragiques dont l'aspect est motivé par l'ordonnance des fibres : tantôt en nappes, tantôt en trainées.

La seconde formation est constituée par des nodules assez mal délimitées, de volume variable, formées de cellules de type fibroblastique, disposées en tourbillon et présentant quelques figures de mitoses. Ces cellules délimitent quelques néo-vaisseaux sans parois propres. Parmi elles on trouve des cellules d'aspect plasmodial, en grand nombre, avec de nombreux noyaux disposés sans ordre dans le protoplasme, qui est légèrement éosinophile. L'aspect général de ces cellules est celui des myéloplaxes. On trouve encore quelques éléments remplis de pigment ocre.

Le troisième élément, l'élément xanthomateux, se rencontre aussi bien dans les formations conjonctives que dans les formations fibroblastiques, la transition étant progressive entre ces formations et les formations xanthomateuses.

L'aspect des cellules est toujours identique à celui que nous avons déjà rencontré dans les autres cas de xanthomes, cellules en amas ou en travées, séparées par de minces bandes de tissu conjonctif. Protoplasme finement réticulé, noyau ovalaire, central ou périphérique, unique ou double. On trouve cependant une très grande abondance de cellules xanthomateuses géantes, avec un grand nombre de noyaux dont certains semblent en dégénérescence : de forme irrégulière, à peine colorables par

les réactifs et ne contenant plus que de rares granulations.

Dans le protoplasme, on trouve des débris de membranes cellulaires qui font penser que ces cellules géantes sont formées par l'accolement de cellules xanthomateuses.

Sur les coupes à congélation nous avons retrouvé les réactions colorées des éthers de la cholestérine et quelques sphérules d'acides gras.

La réaction du fer s'est montrée positive aux endroits où se trouvoient les reliquats hémorragiques.

Enfin nous avons trouvé dans la tumeur quelques filets nerveux enrobés dans le tissu conjonctif, cause vraisemblable des douleurs occasionnées par la tumeur et ayant disparu après son ablation.

On peut rapprocher ce cas de ceux rapportés par Lecène Moulonguet et affirmer avec ces auteurs et quelques autres comme Poncet, Flesing, etc., que ces tumeurs ne sont pas des sarcomes. La tumeur est bien encapsulée, le tendon n'est pas envahi, et les tissus voisins ne sont pas altérés. Les myéloplaxes, dont les noyaux sont irrégulièrement groupés, rappellent ceux des tumeurs à corps étrangers et des vasinomes. Leur protoplasme est souvent vacuolaire.

Il semble qu'il s'agisse de tumeurs d'abord conjonctives qui, petit à petit, se transforment en xanthomes par accumulation des graisses. Il s'agit d'une forme spéciale de xanthome.

Il eut été intéressant de doser le taux de la cholestérine, du sucre et de l'acide urique dans le sang. Cela ne nous a malheureusement pas été possible. Nous n'avons pas davantage pu caractériser l'acide urique dans la tumeur à cause de son peu de volume.

Voir planche II, figure 3.

— Planche III, figures 2, 3.

OBSERVATION N° 4

Xanthome du sein.

M^{lle} M. N..., artiste lyrique, vient consulter le Professeur Jean-Louis Faure pour une tumeur assez volumineuse développée dans un sein. A l'examen on sent nettement une série de petites masses sphériques difficiles à délimiter nettement, de consistance dure au palper.

La tumeur aurait légèrement augmenté de volume depuis quelque temps. La peau n'est aucunement modifiée, le mamelon n'a subi aucune rétraction, il n'existe aucun suintement, et la tumeur est absolument indolore et se mobilise facilement. Cependant il existe quelques ganglions axillaires. Dans le doute, devant la difficulté du diagnostic, on fait une biopsie extemporanée. Une partie de la tumeur, après fixation par l'alcool bouillant, est coupée à congélation, colorée au Giemsa et examinée.

On porte le diagnostic d'adénome enflammé du sein. La masse adénomateuse est aussitôt enlevée largement.

Les suites opératoires sont normales et la malade revue à plusieurs reprises, ne présente aucun signe de récurrence locale.

La tumeur enlevée est du volume d'une grosse noix. Elle est composée d'un tissu dense, nodulaire, difficile à couper, avec des amas de graisse et des amas de couleur jaune paille qui sont des amas xanthomateux. Ces amas, peu volumineux, sont facilement confondus avec la graisse.

Des coupes effectuées selon les méthodes ordinaires (inclusion à la paraffine et congélation) dans diverses portions de la tumeur, montrent :

Une prolifération des tubes épithéliaux du sein, accompagnée d'une prolifération assez abondante du tissu conjonctif, et des amas inflammatoires assez abondants autour de ces tubes.

Ces tubes sont composés de cellules épithéliales dis-

posées sur deux ou trois couches, la plus interne cylindrique, les autres cubiques. Ils ont des lumières de forme et de diamètre à peu près égales entre elles, mais néanmoins certaines sont ramifiées et décrivent des figures peu compliquées, en général en as de trèfle ou en Y. Bien entendu, les tubes coupés tangentiellement ou en longueur affectent les formes les plus variées. Toutes ces cellules reposent sur une basale bien nette. Noyaux normaux, ne présentant pas de figures de mitoses. Selon les endroits considérés l'aspect du tissu conjonctif varie. Tantôt très dense, peu riche en cellules, il est d'aspect nettement séreux, tantôt lâche et d'aspect œdémateux, offrant d'ailleurs toutes les formes intermédiaires. Les vaisseaux sont peu abondants et ont leurs parois très épaissies.

L'infiltrat qui existe autour des éléments glandulaires est composé de petites cellules rondes, de plasmocytes et surtout de polynucléaires.

On rencontre çà et là dans le tissu conjonctif des amas de cellules graisseuses à larges mailles, à noyau aplati et excentrique, se différenciant facilement des amas xanthomateux où l'on retrouve les cellules polyédriques en travées ou en amas, avec leur protoplasme finement réticulé et tous les caractères que nous avons déjà indiqués, et encore quelques cellules géantes peu abondantes. La transition entre le tissu conjonctif et le tissu xanthomateux semble ici moins nette que dans les autres préparations. Tout d'abord nous avons cru voir des petites cellules rondes, comme celles des amas inflammatoires se gorgeant de graisses et formant ensuite les cellules xanthomateuses, mais nous nous sommes rendu compte que ces cellules étaient plutôt des cellules conjonctives jeunes, et les coupes à congélation nous avons pu suivre leur évolution. Ces cellules sont très différentes des cellules interstitielles du sein (Bizzozero et Vassale,

Brugnatelli). Nous reviendrons sur ce sujet au chapitre du diagnostic.

Au point de vue de la nature des substances grasses contenues dans les cellules, il nous a été facile de mettre en évidence les éthers de la cholestérine et de les différencier des autres substances grasses, acides gras ou graisses neutres, d'abord par leur morphologie (ces corps sont en grosses gouttes) et ensuite par l'ensemble de leurs réactions microchimiques (Soudan, rouge neutre Scarial, Nilblau, Fischler, Ciaccio, etc.), réactions et résultats indiqués au début de cet opuscule.

La recherche du fer a été négative, ainsi que celle de l'acide urique. Nous n'avons pu pratiquer aucun dosage dans le sang de la malade.

Nous avons recherché dans la collection de coupes histologiques du service si nous retrouvions dans les tumeurs du sein des cas analogues. Sur un total d'environ 200 coupes de sein nous en avons retrouvé 6 qui renfermaient des cellules xanthomateuses. Nous avons en outre remarqué que la lésion qui avait nécessité l'intervention sur le sein était toujours de nature bénigne. Dans tous ces cas il s'agissait d'adénomes ou de mammites. Nous sommes persuadés que ces lésions pseudoxanthomateuses sont très fréquentes et passent souvent inaperçues parce que très localisées; de plus, elles sont souvent prises pour de la graisse et éliminées. Nous regrettons de ne pas avoir eu à notre disposition un matériel macroscopique plus considérable, car nous croyons qu'il eût été intéressant de rechercher ces formations dans les tumeurs malignes. Nous formulons l'hypothèse que cela doit être rare, car ces pseudo-xanthomes se développent lentement : nous ne les avons rencontrés que dans des lésions qui semblaient très anciennes. L'évolution de la tumeur l'emporterait certainement sur la leur propre.

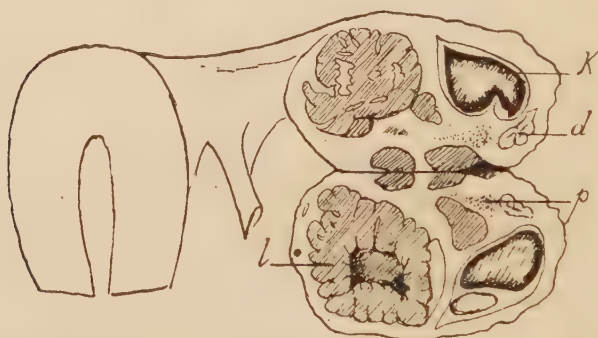
Voir planche II, figure 5.

OBSERVATION N° 5

Pseudo-xanthome de l'ovaire simulant la tuberculose.
Cas Bulliard et Douay.

M^{me} H..., 29 ans, entre à l'hôpital Broca en février 1923 pour annexite ancienne. La malade avait déjà subi antérieurement une colpotomie pour grosse salpingite. Son état général est bon. Rien au cœur, ni aux poumons; urines normales.

Opération. — Après incision de la paroi on trouve à droite une énorme masse annexielle très adhérente. A gauche, masse plus petite, mais également très adhérente. Hémisection de l'utérus. Les annexes gauches se décollent



OVAIRE GAUCHE. — *l* amas lipoidiques autour de la lumière d'un abcès; *k* kyste hématique; *p* zone pigmentée.

assez facilement. A droite, on sectionne le ligament rond et le pédicule utéro-ovarien, ainsi que le péritoine. La masse est décollée d'arrière en avant. Tamponnement et drainage à la Mickulicz.

Suites opératoires normales, la malade est revue trois mois après l'intervention et se porte fort bien.

Examen macroscopique de la pièce opératoire :

Les ovaires, de surface irrégulière, bosselée, sont entourés d'une enveloppe fibreuse.

Le droit, particulièrement volumineux, mesure 8 centimètres et demi de long sur 7 de large. Les lésions semblent moins marquées qu'à droite. La section au couteau de l'ovaire droit montre trois formations à l'allure d'abcès d'où s'écoule un liquide d'aspect purulent, couleur jaune crème. La gauche ne contient pas d'abcès, mais deux petits kystes, l'un hématique, l'autre séreux. Le tissu situé à la périphérie des cavités abcédées paraît formé de deux éléments différents : l'un très dense, peu coloré, dur au couteau ; l'autre coloré en jaune, mou. Ces deux tissus s'entremêlent, formant tantôt des traînées, tantôt des masses au sein desquelles on remarque de petits abcès.

On retrouve dans l'ovaire gauche des formations analogues. Le tissu fibreux qui réunit la trompe à l'ovaire renferme quelques rares amas jaunes. Les trompes sont peu augmentées de volume.

D'après l'allure macroscopique de la pièce, on porte le diagnostic de bacillose de l'ovaire.

Examen histologique. — Nous avons fait des prélèvements portant sur les diverses parties de la tumeur, tissu dense, tissu jaune, micro-abcès et paroi cavitaire des gros abcès. Les mêmes prélèvements ont été effectués dans les deux ovaires.

Ovaire gauche. — En aucun point on ne retrouve la constitution de l'ovaire normal. Plus d'épithélium germinatif, plus de follicules de Graaf. Le parenchyme ovarien est composé de tissu conjonctif plus ou moins dense. Les mêmes lésions se retrouvent dans l'ovaire droit, sauf toutefois dans une petite portion, où on retrouve quelques rares follicules et un kyste renfermant quelques cellules lutéiniques et du sang en partie résorbé. A ce niveau, on trouve des macrophages remplis de pigment ocre.

D'une manière générale les ovaires présentent des caractères communs.

A la périphérie, on retrouve le tissu fibreux que nous



OVAIRE DROIT. — Les parties chargées de graisse (*m*) sont hachurées; *a* cavité d'un abcès; *k* kyste mucoïde.

avons déjà signalé, très dense, plus ou moins riche en noyaux et pénétrant dans l'intérieur par des travées d'épaisseurs diverses. Entre ces tractus conjonctifs nous retrouvons les cellules polyédriques xanthomateuses, disposées en amas ou en travées, mais c'est plutôt cette disposition qui domine ici. Les cellules se font suite les unes aux autres, et bien que de dimensions différentes, ont entre elles une incontestable identité. Les plus petites sont allongées en navette; la dimension moyenne est de



Vu d'ensemble de la paroi d'un petit abcès de l'ovaire droit. — Les principaux amas de cellules lipoidiques *l*, ont seuls été représentés ; *c*, cavité de l'abcès ; *v*, vaisseaux dilatés ; *tr*, travées fibreuses ; *e*, cellules lipoidiques ; *ov*, parenchyme ovarien (d'après BULLIARD et DOUAN).

12 à 15 microns. Les cellules géantes ne sont pas très abondantes. Quelques cellules sont binuclées, mais la majorité ne possède qu'un seul noyau, disposé au centre ou à la périphérie de la cellule. Le protoplasma est finement réticulé, composé de mailles plus ou moins larges qui contenaient chacune un sphérule graisseux.

Les travées cellulaires sont séparées par de fines fibrilles de tissu conjonctif, ou par des capillaires. Quelques amas xanthomateux sont centrés par un petit vaisseau. La plupart des vaisseaux présentent des signes d'inflammation : paroi endothéliale épaissie, renfermant des éléments ronds en diapédèse. Autour des vaisseaux il existe des amas de cellules inflammatoires, composés surtout de cellules rondes, avec de rares polynucléaires dans lesquels, sur les coupes à congélation, traitées par les réactifs des graisses, nous avons mis en évidence quelques enclaves graisseuses intracellulaires. Traitées par ces méthodes, les cellules xanthomateuses se sont montrées remplies d'éthers de la cholestérine, certaines contenant en outre des cristaux d'acides gras.

La recherche du fer a été négative, sauf toutefois au niveau des amas hématiques où elle a donné une coloration bleuâtre et diffuse.

La recherche de l'acide urique a été négative.

Les microbes ont été recherchés. Pas de bacilles de Koch. La coloration de Gram, le bleu de méthylène et de toluidine n'ont rien montré. Ce qui n'a d'ailleurs rien de surprenant au cours d'une affection ancienne, où les microbes ont été détruits. Les dosages de la glycémie et de la cholestérinémie, pratiqués seulement après l'intervention, ont montré des taux normaux.

Comme nous l'avions fait pour le sein, nous avons recherché dans les collections, des coupes d'ovaire, de trompes et d'utérus pathologiques pour essayer d'y trouver des formations xanthomateuses. Nous avons

retrouvé dans des coupes de trompes présentant des lésions de salpingite quelques amas caractéristiques. Notre impression a été la même qu'en ce qui concerne la glande mammaire : la fréquence en est relativement peu rare, et il suffit de les rechercher systématiquement pour en trouver.

(Voir planche III, figure 5.)

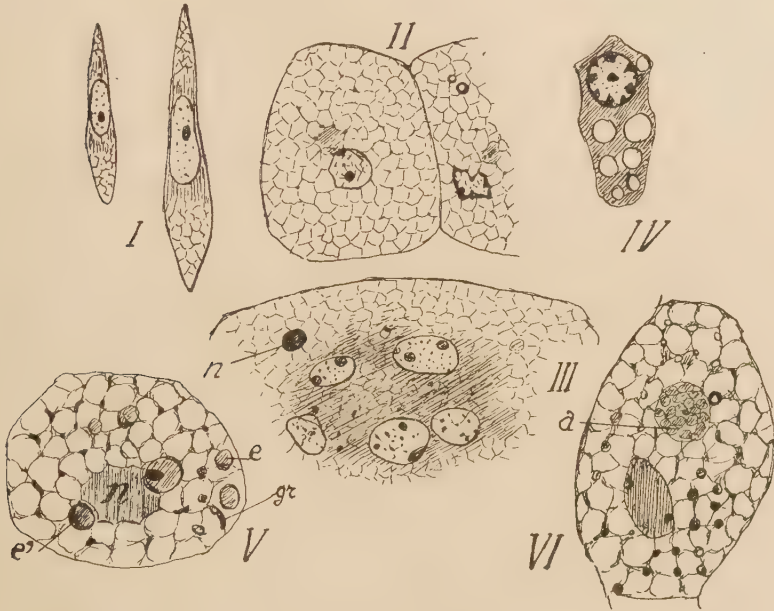
La Cellule xanthomateuse

De l'examen des pièces que nous venons de décrire, il nous paraît logique de conclure que la cellule xanthomateuse est toujours semblable à elle-même, quels que soient les organes dans lesquels elle se développe, qu'il s'agisse de xanthome vrai, de xanthome tumeur ou de pseudos xanthomes infectieux.

Morphologie cellulaire.— Ses dimensions moyennes sont de 10 à 20 microns. Elle est en général polyédrique, bien que parfois ses angles soient adoucis de façon à la faire paraître ronde ou ovalaire. Cet aspect s'observe surtout sur les coupes à congélation, car sur les pièces traitées par les dissolvants des graisses elle sera presque toujours polyédrique. Les petites cellules sont en général allongées. Les formes irrégulières ne se rencontrent que parmi les cellules géantes.

Protoplasma. — Le protoplasma est finement réticulé, chaque maille du réseau renfermant un sphérule lipidique, colorable par les réactifs spéciaux.

Les petites cellules, allongées, fusiformes, ne présentent de granulations lipidiques et de protoplasma réticulé qu'à leurs deux extrémités. Dans les cellules normales et dans les grandes cellules tout le proto-



- I. — Début du dépôt des enclaves lipidiques dans deux histiocytes fusiformes
 II. — Cellules lipidique au voisinage du noyau, petite plage de protoplasme hyalin (sphère). Dans la cellule partiellement représentée noyaux ratatinés et enclaves lipidiques ayant résisté aux solvants des graisses.
 III. — Partie centrale d'une cellule géante chargée de corps gras à son pourtour; n, noyau pycnotique.
 IV. — Plasmazellen avec vésicules adipeuse.
 V et VI. — Méthode de Ciaccio coloration à l'hématoxyline ferrique n, noyau déprimé par les enclaves; e, enclaves lipidiques avec é calotte colorée par l'hématoxyline; gr, granulations ou courts bâtonnets au nœuds du réseau; a, amas sphériques de granulations, autour du centrosome (d'après BULLIARD et DOUAY).

plasma est réticulé et entièrement occupé par les grains de substances grasses. Plus les cellules sont

volumineuses, plus les grains lipoïdiques et les mailles du réseau augmentent de volume. Entre les grains, sur des coupes, chromées traitées par l'hématoxyline au fer on remarque quelques petits corpuscules sphériques disséminés dans le protoplasma. Il existe dans quelques cellules autour du noyau une mince zone libre d'enclaves graisseuses, qui peut être considérée comme une sphère attractive. Dans quelques coupes nous avons quelques cellules renfermant des sphères géantes, analogues à celles décrites par Smith.

Le noyau. — Le noyau est arrondi ou ovalaire, généralement unique, cependant assez nombreuses sont les cellules qui en possèdent deux. Dans ce cas, ils sont séparés soit par des enclaves graisseuses, soit par une mince bande de protoplasma orientés l'un par rapport à l'autre, comme à la fin d'une division amitotique. Le noyau est facilement colorable, renfermant de fines granulations de chromatine et un ou deux nucléoles.

Quelques cellules possèdent plusieurs noyaux, et nous avons observé une cellule géante qui en possédait 18. En général les noyaux de ces grandes cellules réagissent de façons différentes aux colorants. Certains les prennent fort mal : tantôt ils montrent un contour flou, vaguement reconnaissable, tantôt la chromatine se distingue mal : elle est fragmentée, d'aspect poussiéreux, et peut apparaître au sein du protoplasma comme les restes d'un noyau détruit.

Ces formes ne s'observent que dans quelques cellules géantes, cellules rares dans les xanthomes cutanés simples.

Sur quelques grandes cellules nous avons constaté que les noyaux étaient disposés en cercle à la partie moyenne de la cellule, délimitant une zone libre d'enclaves dans laquelle nous avons pu discerner des granulations que nous pensons être des centrioles; cette zone serait sans doute un centrosome.

Enfin, remarque qui nous semble importante, nous n'avons jamais trouvé de noyau de cellule xanthomateuse en mitose, même lorsque nous avons trouvé des mitoses dans les autres tissus comme dans le cas de la tumeur pseudosarcomateuse du tendon que nous avons relatée ci-dessus.

Sur les pièces fraîches ou coupées à congélation ou dissociées, les enclaves graisseuses apparaissent en forme de boules ou mieux de sphérules. Sur les pièces fixées depuis longtemps on remarque la présence de nombreuses aiguilles cristallines biréfringentes intracellulaires, disposées soit en faisceaux, soit en gerbes. Cette propriété est bien connue : on sait en effet que la plupart des combinaisons des acides gras et de la cholestérine cristallisent à froid. Si on place sur une platine chauffante ces aiguilles, on les voit d'abord fondre puis confluer si le chauffage devient plus intense. Ces gouttes, examinées au microscope polarisant, ne présentent pas le phénomène de la biréfringence quand elles sont à l'état de sphérules. Elles ne le présentent qu'après refroidissement.

Ces aiguilles se colorent difficilement, il faut faire agir longtemps les colorants, et encore leur coloration est-elle beaucoup plus pâle que celle des sphérules.

Les diverses réactions indiquées au début de cet ouvrage ont été essayées : elles ont donné les réactions caractéristiques des éthers de la cholestérine, et ont décelé, mais en très faibles proportions, quelques autres substances, comme des graisses neutres et des acides gras et des éthers de la glycérine. Bien entendu nous ne parlons ici que des cellules xanthomateuses, car le tissu adipeux banal de la peau, du sein ou des autres organes a donné les réactions propres à ses composants, et cela nous a d'ailleurs servi de contrôle pour vérifier nos techniques.

Nous résumons ici les résultats obtenus pour les cellules xanthomateuses :

Le rouge neutre ne donne aucune coloration, mais colore en grenat des grosses gouttes d'acides gras du tissu adipeux.

Le Nilblau colore les cellules xanthomateuses en gris rosé si on pousse très longtemps la coloration, il met en évidence quelques sphérules d'acides gras et quelques éthers de la glycérine dans les éléments xanthomateux.

Colorations dans le tissu adipeux.

Le Soudan III colore d'un beau rouge orangé les cellules xanthomateuses.

Le Scarlat R. les colore en rose pâle.

L'acide osmique met en évidence parmi les granulations gris clair des éléments noirs. Il colore en noir

intense le tissu adipeux. En faisant agir les dissolvants après osmiquation, les éthers de cholestérine ne sont pas insolubilisés.

La méthode de Ciaccio et celle de Fischler colore quelques éléments dans les cellules xanthomateuses. Peut-être s'agit-il de combinaisons de la cholestérine et de l'acide oléique, comme le pense Kawamura?

La méthode Smith Dietrich colore en gris pâle, d'une faible tonalité, les cellules xanthomateuses.

A titre de vérification, nous avons fait sur du tissu dilacéré et traité par des dissolvants de la cholestérine, les réactions macroscopiques de cette substance : Les réactions de Lugol, de Lieberman, de Salkowsky, de Golowetz se sont montrées toutes positives.

Enfin nous avons décelé la présence d'un pigment : le carotène, grâce aux recherches de notre ami Baude, que nous remercions bien cordialement de sa précieuse collaboration. Nous remercions aussi Mademoiselle Marthe Leblanc de l'aide aimable qu'elle a bien voulu nous apporter dans la recherche de l'acide urique, qui a été, grâce à elle, caractérisé dans les xanthomes cutanés et les xanthomes tumeurs.

Étiologie et Pathogénie

Diverses hypothèses ont été envisagées pour expliquer la formation des amas lipoidiques. Certaines, insoutenables, n'ont plus qu'un intérêt historique; ce sont les opinions de Potain qui considère les lésions xanthomateuses comme formées par des matières incomplètement oxydées par suite d'une lésion hépatique primitive, qui, diminuant dans le sang l'activité de l'oxydation des matières extractives, favoriserait dans les cellules le dépôt de produits graisseux.

Quinquaud, dosant les graisses du sang, les trouve en quantité exagérée chez les xanthomateux. Il admet que ces graisses forment avec les sels du sang des produits qui se déposent dans quelques cellules, les irritent et les font proliférer. Ces théories sont insoutenables : la lésion primitive du foie ne se rencontre qu'exceptionnellement, et la richesse du sang en matières grasses s'observe dans beaucoup d'autres affections sans que pour cela on puisse constater la formation de xanthomes.

Chambart avait soutenu la théorie de l'inflamma-

tion qui, quoi qu'assez vague et laissant dans l'obscurité la nature primitive de l'inflammation xanthomateuse, avait longtemps été admise en France. Pour cet auteur, deux processus parallèles caractérisent les formes du xanthome : l'un irritatif, l'autre régressif.

Le processus irritatif cause les formes planes, l'autre les formes en tumeurs. Le processus irritatif était caractérisé par la multiplication des noyaux, l'autre par la transformation grasseuse du protoplasma.

Politzer considérait les xanthomes comme une lésion de dégénérescence des fibres musculaires lisses, or on rencontre des formations xanthomateuses dans des organes ne renfermant pas de fibres musculaires.

Virchow, de Vincentiis, et la plupart des auteurs allemands considéraient le xanthome comme une véritable néoplasie et le caractérisaient comme un endothéliome adipeux. Ces auteurs, et en particulier Torok, s'appuient sur la disposition périvasculaire analogue à celle des cellules adipeuses. Les cellules xanthomateuses ne seraient donc que des cellules adipeuses jeunes, restées au stade embryonnaire.

Si ces hypothèses peuvent jusqu'à un certain point paraître justifiées dans les xanthomes cutanés, comment peuvent-elles expliquer la présence d'amas xanthomateux dans des organes qui normalement ne renferment pas de graisse, comme par exemple le tendon?

A l'heure actuelle trois explications restent en présence, et sont à peu près admises par tout le monde :

ce sont l'accumulation, l'élaboration, la dégénérescence.

La dégénérescence semble devoir être écartée, elle explique en effet difficilement l'augmentation réelle des substances grasses. Evidemment, dans le cas du pseudo-xanthome de l'ovaire que nous avons rapporté, il existe des cavités abcédées, mais comment expliquer la formation des amas de cellules lipoïdiques à distance de ces cavités ? et dans les autres pièces nous n'avons pas observé de zones nécrotiques.

L'accumulation et l'élaboration nous paraissent plus vraisemblables. On trouve en effet des cellules lipophagiques dans le voisinage des tissus en voie de résorption, et cellules n'apparaissent dans les tissus sains, selon Grigaut, Chauffart et Guy Laroche, que quand il y a hypercholestérimie : on les retrouve en abondance dans les xanthomes expérimentaux.

Comment se fait ce mécanisme ?

Les belles recherches de Borrel, Masson et Pautrier sur les échanges dermo-épidermiques, ont montré le rôle joué par le système d'Aschoff (système réticulo-endothélial), et Pautrier et Lévy ont fait dernièrement une publication où le rôle de ce système était extrêmement bien mis en évidence : Ils ont reconstitué toute la chaîne dans un xanthome cutané, depuis le vaisseau jusqu'à la cellule de Langerhans.

Les cellules du réseau réticulo-endothélial, cellules fixes ou migratrices, comme celles que Kawamura a trouvé dans le sang gorgées de lipoïdes anisotropes, phagocytent et transportent au loin la cholestérine,

soit celle produite par la rate, soit celle des hématies altérées, car, comme le pensent Artaud et Soulas, les hématies ayant leur couche superficielle imprégnée de cholestérine (rôle antihémolysant) dès qu'elles sont altérées, cette substance se sépare du substratum globulaire et les cellules du réseau tropho-pigmentaire s'en emparent. Ces substances sont alors véhiculées jusqu'aux cellules de Langerhans par des cellules du tissu conjonctif.

Nous avons cru voir dans nos coupes que le tissu conjonctif donnait souche à deux sortes d'éléments : les uns deviennent des fibres plus ou moins denses et les autres s'individualisent peu à peu : leur protoplasma se charge d'enclaves, la cellule qui est d'abord allongée, s'agrandit, devient ronde ou polyédrique. Giroud, dans une tumeur du rein, ayant trouvé côte à côte des éléments lipoïdiques et des cellules d'allure lymphocytaire, à noyau sombre, petit, granuleux, bordé d'une étroite bandelette de protoplasma, au voisinage d'amas lymphocytaires, en fait l'origine probable des cellules xanthomateuses, et en décrit l'évolution : au fur et à mesure que la cellule se gorge de graisses le noyau augmente de volume, sa chromatine devient moins dense, et il s'éclaircit. Nous avons cru observer le même phénomène dans un pseudo-xanthôme du sein, les éléments ronds étaient bien détachés, mais dans d'autres points de la préparation la transition conjonctive était nette. Quoi qu'il en soit, ces éléments appartiennent au système d'Aschoff, et sont capables de transformations diverses. Bien que la confusion

règne sur leur dénomination : clasmatocytes (Ranvier), histioblastes (Ferrata), cellules rahiocrines (Renaut), histiocytes (auteurs allemands et japonais), cellules adventicielles (Marchand), toutes remplissent les mêmes rôles et ont au fond une morphologie très peu différente.

L'action incontestable du système réticulo-endothélial est en outre très vraisemblablement augmentée par les traumatismes locaux (xanthomes cutanés) ou par l'infection microbienne (pseudoxanthomes des organes génitaux). Elle aboutirait à un double processus :

1° Apport et élaboration de cholestérine *in situ* par les éléments conjonctifs.

2° Formation de tissu xanthomateux et de tissu scléreux.

A côté de cette hypothèse, il faut placer celle de M. Sézary, qui pense que de minimes quantités d'acide urique amènent la précipitation de grosses quantités de cholestérine.

Nous avons obtenu des résultats analogues aux siens en ce qui concerne les xanthomes cutanés.

Peut-être cette recherche systématique de l'acide urique permettrait-elle de différencier les xanthomes vrais des xanthomes infectieux?

Diagnostic

Le xanthome cutané n'offre en général aucune difficulté pour être diagnostiqué, mais il ne faut pas oublier avec Besnier, que tout xanthome ne donne pas forcément une teinte jaune aux téguments. Nous en avons eu une preuve pour les xanthomes en tumeurs qui sont disposés assez profondément sous le derme.

L'urticaire pigmentaire offre parfois à l'œil une teinte jaunâtre, mais sa forme contournée, géographique, son apparition brusque et la notion de prurit feront aisément le diagnostic.

Le milium, qui se localise parfois aux paupières, laisse sourdre par pression des graisses, ce qui ne se produit pas pour le xanthome. La dégénérescence colloïde du derme laisse sourdre également une gelée jaunâtre, mais c'est une affection très rare. Enfin nous mentionnerons pour mémoire le diagnostic aisé avec les verrues planes.

Le diagnostic du xanthome en tumeurs sera fait avec les fibromes, lipomes, sarcomes et certains nævi sous-cutanés non pigmentés, et avec certaines tumeurs calcaires. Les caractères seront surtout visibles sur la biopsie.

Enfin, le diagnostic sera fait avec une affection fort rare dont on ne connaît que peu de cas dans la littérature, le pseudo-xanthome élastique.

Cette affection évolue chez des sujets tuberculeux avancés, affecte des localisations symétriques, siégeant à la base du cou, à la région ombilicale, aux aisselles, aux plis de flexion, à la face antérieure des avant-bras. On ne la rencontre jamais aux lieux d'élection du xanthome vrai : paupière, face, région olécrânienne, mains.

L'éruption est en forme de placards formés d'éléments arrondis bien délimités du volume d'une petite lentille, jaunâtres, mais d'un jaune sale. Au centre de la lésion ils se groupent en amas confluent, sur les bords ils sont disposés en rayons de roue. Ils sont indolores et la peau qui les recouvre est lisse.

Au point de vue histologique la confusion ne saurait exister un seul instant. On trouve dans le tissu dermique des masses granuleuses colorées en noir par l'orcéine, et formées de tissu élastique, qui dissocient le tissu conjonctif sans l'altérer. Les vaisseaux sont fortement épaissis, et Brodin a constaté des cellules géantes dans leur voisinage. Cellules multinucléées dont certaines seraient en dégénérescence.

Autour des vaisseaux il existe en outre une infiltration discrète à cellules rondes. La nature de cette affection, qui paraît surtout due à une lésion du tissu élastique du derme, n'en a pas été démontrée, et par suite son extrême rareté, ses causes étiologiques difficiles à déterminer.

Le diagnostic se fera encore avec les tophi goutteux. Là encore la notion de terrain, la forme des lésions, leur consistance aideront au diagnostic.

L'anatomie pathologique seule différenciera les pseudos xanthomes des affections tuberculeuses ou cancéreuses, et ce sera seulement l'aspect histologique, car comme nous l'avons vu pour notre pseudo xanthome de l'ovaire, on avait d'abord pensé à la tuberculose. La présence des cellules de Chambard, l'absence de follicules tuberculeux fera facilement éliminer la bacillose. L'absence de mitoses, l'allure peu envahissante, fera écarter l'idée de cancer. Dans certaines tumeurs rénales, le diagnostic sera moins aisé. Il se fera entre une surrénale aberrante, des inclusions de tissu surrénal hétérotopié, dans le rein, et certains cancers à cellules claires. Dans les premiers cas, les cellules sont plus petites, disposées plus régulièrement et mieux ordonnées. Leur noyau est central, toujours unique, il n'y a pas de cellules géantes. De plus, ces cellules rappellent celles de couche spongiocytaire de la corticale surrénalienne. Dans le xanthome au contraire les cellules sont plus grosses, plus inégales de volume, disposées souvent en amas, il y a des cellules géantes. Les noyaux sont latéraux, souvent doubles, le protoplasma plus vacuolisé. Enfin la coupe à congélation aidera considérablement au diagnostic.

- Les cellules de la maladie de Gaucher et celles des xanthomes présentent certaines analogies. Cependant elles sont beaucoup plus volumineuses, et ne se

rencontrent que dans le foie, la rate et les ganglions. Les substances qu'elles renferment seraient de nature différente : Pour Risel et les auteurs allemands, ce serait un dérivé non éthéré de la cholestérine, un dérivé phosphoré voisin de l'amyloïde. Des recherches effectuées par d'autres auteurs et des résultats contradictoires obtenus, il résulterait que la composition de ces substances serait variable. Elles auraient parfois donné les réactions colorées des acides aminés.

Enfin le diagnostic sera porté avec la glande interstitielle signalée par Bizzozero et Vassale et décrite chez la femme par Brugnattelli. Ces cellules ont un contenu complexe, variable, tantôt composé de lipoïdes, tantôt de graisses ou de pigments. Ces cellules interstitielles entreraient en activité pendant la période de lactation, puis retourneraient à l'état de cellules adipeuses banales à la période de reprise physiologique de la glande mammaire. De plus, elles sont situées plus particulièrement au voisinage des cellules glandulaires, tandis que les amas xanthomateux sont disposés sans ordre net.

Évolution

L'évolution de ces tumeurs est extrêmement lente. Elles augmentent seulement de volume. Chez les hypercholestérolémiques ayant des lésions organiques, il peut s'en produire de nouvelles sans qu'on puisse pour cela parler de généralisation. Nous ne connaissons pas d'exemples de transformations néoplasiques. Il s'agit de tumeurs nettement bénignes.

Pronostic

Nous n'insisterons pas sur le pronostic des xanthomes, qui sont des tumeurs bénignes, non généralisables.

Les xanthomes cutanés sont disgracieux, les xanthomes tumeurs parfois gênants; la prudence conseillera d'enlever chirurgicalement les xanthomes des tendons, surtout quand ils ont l'apparence de tumeurs sarcomateuses, bien qu'ils paraissent être en réalité des formations bénignes.

Quant aux pseudoxanthomes infectieux, leur pronostic sera celui de l'affection qui le plus souvent les accompagne : mammite, adénome, salpingite.

Traitement

En présence d'un malade présentant des xanthomes cutanés, on recherchera leur étiologie possible, en dosant dans le sang la glycémie et la cholestérinémie.

La lecture des résultats obtenus dans le traitement des xanthomes des diabétiques par l'Insuline (Ravaut, Ducourtioux, Flandrin) engage à essayer cette thérapeutique.

La malade présentée par M. Sézary a subi un régime approprié et a reçu des injections d'insuline (une vingtaine à raison de 10 à 40 unités par jour). Le taux de la lipémie est tombé de 7 à 2 grammes, et celui de l'acide urique est revenu à la normale. Les nodules xanthomateux semblent ramollis, et bien que le traitement ne soit suivi que depuis peu de temps, il semble que l'amélioration soit réelle et progressive.

L'insuline agit peu chez les hépatiques, chez lesquels coexistent vraisemblablement des troubles endocriniens variés.

Elle est absolument sans effet dans les xanthomes en tumeurs, dans les xanthomes juvéniles, dans quels

cas le traitement chirurgical sera le meilleur, soit exérèse pure et simple, soit igniponcture en plusieurs séances, soit et mieux électrocoagulation.

Dans les cas de xanthomes plans ou peu développés, le cryocautère fera merveille en ne laissant pas de cicatrice.

Quant aux pseudo-xanthomes infectieux, qu'il est impossible de diagnostiquer, étant donné qu'ils sont le plus souvent une trouvaille de laboratoire, il serait intéressant de doser systématiquement la glycémie et la cholestérinémie, pour instituer si besoin un traitement médical approprié.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des cas que nous venons d'examiner, il nous paraît logique de formuler les conclusions suivantes :

1° La cellule xanthomateuse est une entité bien définie. Elle est toujours de même type et les différences morphologiques sont peu importantes, que l'on considère les xanthomes cutanés ou les pseudo-xanthomes infectieux.

2° Les graisses qu'elle renferme sont constituées en majeure partie par des éthers de la cholestérine, coexistant toutefois avec des acides gras, des graisses neutres et des éthers de la glycérine, mais en très faible quantité.

3° La présence de xanthomes cutanés coexiste presque toujours avec l'hypercholestérolémie et peut-être avec l'hyperuricémie.

4° L'influence de l'infection microbienne nous paraît indiscutable dans les pseudo-xanthomes infectieux.

5° Nous préférons, avec Bulliard, désigner ces formations sous le terme de pseudo-xanthomes au lieu de les considérer comme des xanthomes vrais, selon

l'exemple de Daniel et Babès qui en ont fait une entité morbide spéciale, la salpingite xanthomateuse.

6° Nous proposons la classification suivante des affections à cellules xanthomateuses :

- 1) Xanthomes vrais et xanthomes en tumeurs (formes cutanées et tendineuses, avec aspect normal du tissu conjonctif;
- 2) Pseudo-xanthomes pseudo-sarcomateux (aspect sarcomateux du tissu conjonctif et présence de myéloplaxes);
- 3) Pseudo-xanthomes infectieux (appareil génital).

7° Dans tous ces cas le transfert de la cholestérine nous paraît réalisé par le système d'Aschoff. L'élaboration et l'accumulation *in situ* par des éléments du tissu conjonctif.

8° Il nous paraît logique d'essayer le traitement par l'insuline dans les xanthomes cutanés. En cas d'échec, on aura recours à l'exérèse.

9° Les xanthomes sont des tumeurs bénignes, dont on n'a jamais observé la transformation néoplasique.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
J.-L. FAURE.

Vu et PERMIS d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE N° 1

Figure 1. — Xanthome du coude (Observation 1).

- 2. — Xanthomes tumeurs des doigts, et xanthome cutané
(4^e espace interdigital (Observation 1).
 - 3 — Xanthome du tendon d'Achille (Observation 1).
 - 4. — Coupe de xanthome cutané (main, observation 1).
 - 5. — Coupe de xanthome de l'oreille (Observation 2).
 - 6. — Cellules xanthonioteuses sous-dermiques (Observ. 1).
 - 7. — Coupe de xanthome-tumeur du doigt (Observation 1).
-



Fig. 1



Fig. 2

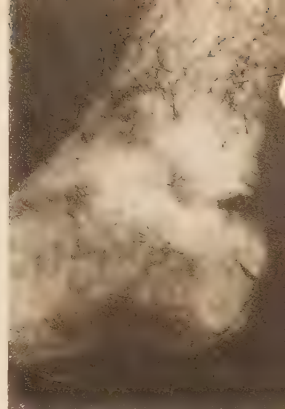


Fig. 3

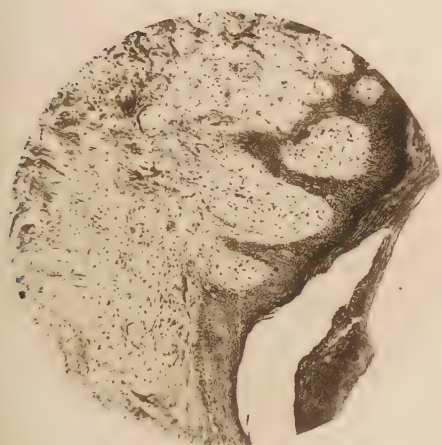


Fig. 4

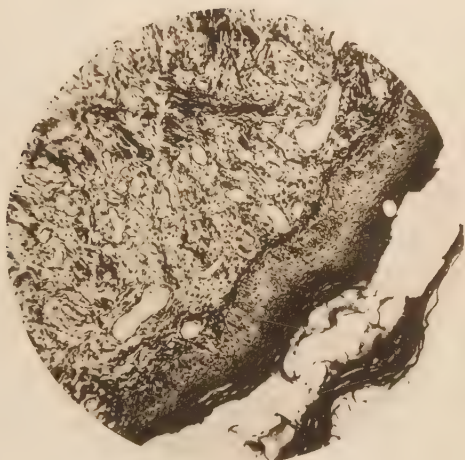


Fig. 5

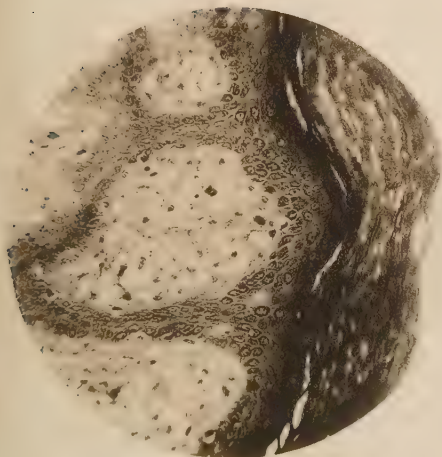


Fig. 6

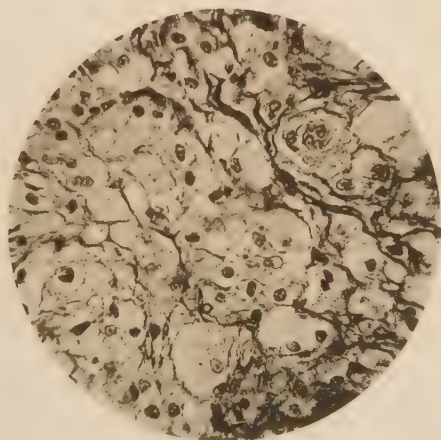


Fig. 7

PLANCHE I

PLANCHE N° 2

- Figure 1. — Coupe de xanthome du tendon d'Achille (Observ. 1).
— 2. — Pseudo-xanthome infectieux du sein. En haut et à droite : zone de mammite chronique et passage à la lésion xanthomateuse (Observation 4).
— 3. — Cellule géante xanthomateuse (Observation 1).
— 4. — Aspect d'une zone pseudo-sarcomateuse d'une tumeur d'un tendon fléchisseur d'un doigt. Myéioplaxes (Observation 3).
— 5. — Cellules xanthomateuses (pseudo-xanthome du sein) (Observation 4).
— 6. — Zone de transition entre le tissu conjonctif et le tissu xanthomateux (Xanthome-tumeur) (Observation 1).
-

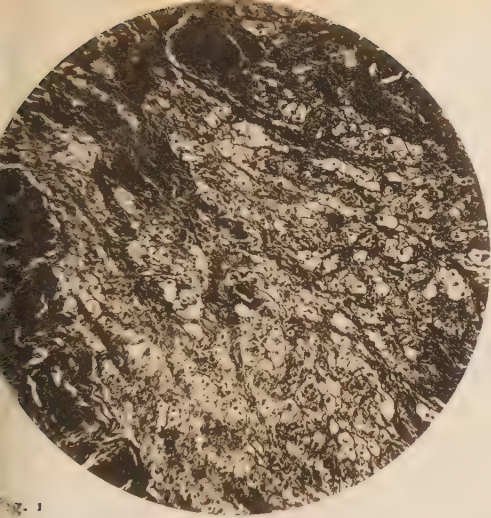


Fig. 1

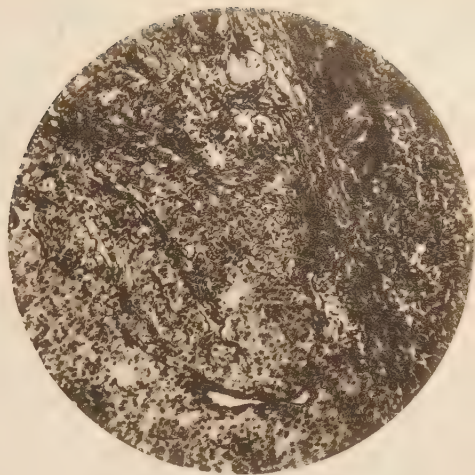


Fig. 2

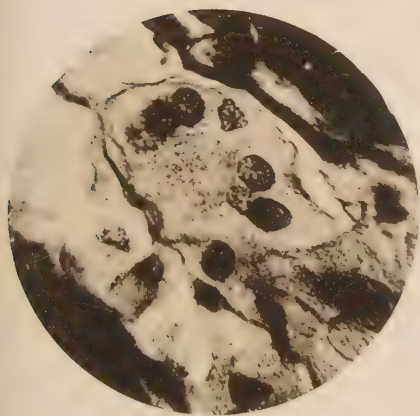


Fig. 3



Fig. 4

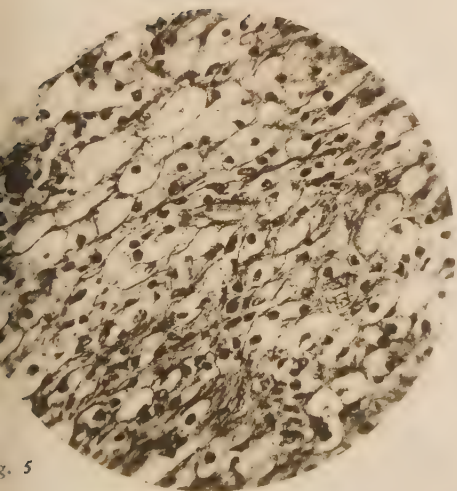


Fig. 5

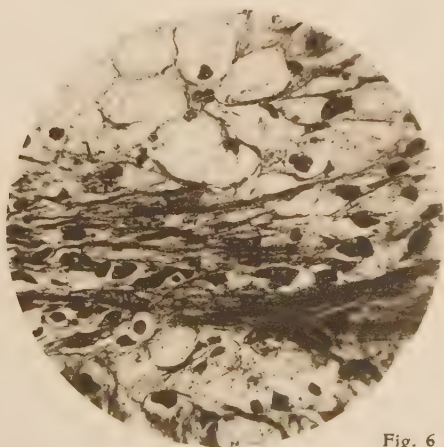


Fig. 6

PLANCHE N° 3

Figure 1. — Aspect des amas xanthomateux dans une coupe à congélation, après coloration par le Soudan et l'Hématéine.

- 2. — Passage du tissu pseudo-sarcomateux au tissu xanthomateux dans une tumeur du tendon fléchisseur (Observation 3).
 - 3. — Tissu xanthomateux à côté de tissu tendineux normal (Observation 3).
 - 4. — Cellule géante avec sphère géante.
 - 5. — Xanthome de l'ovaire (Observation 5).
-

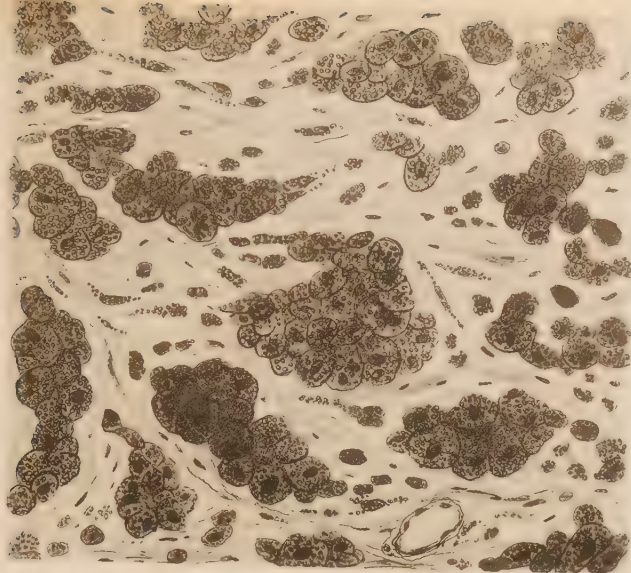


Fig. 1

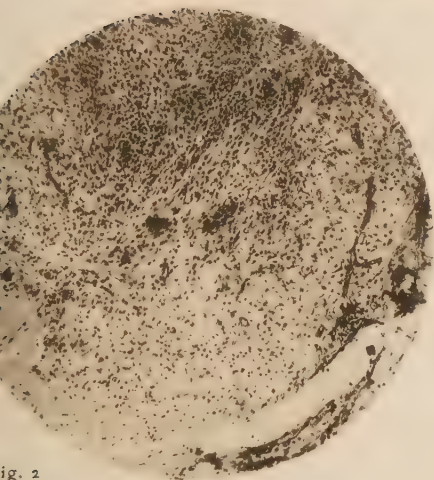


Fig. 2

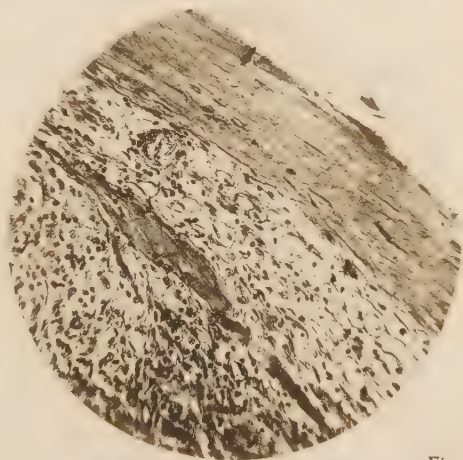


Fig. 3

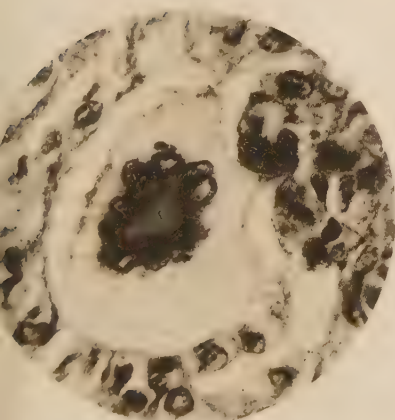


Fig. 4

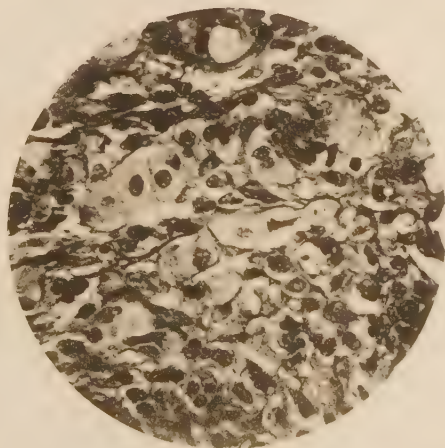


Fig. 5

BIBLIOGRAPHIE

1835. RAYER. — *Traité des maladies de la peau*, t. 8, IV.
1872. KAPOSI. — *In viertel Jahresschrift für dermat. und Syphyl.*
1887. BIZZOZERO et VASSALE. — *Glande interstitielle du sein*, *Virchow arch.*
1891. HEURTEAUX. — Myélone des gaines tendineuses. *Archives générales de Médecine de Paris*, CLXVII, 40-160.
1893. HALLOPEAU. — Sur la nature des xanthomes et la cause prochaine de leurs déterminations. *Annales de Dermat. et Syph.*, p. 935-942.
1900. MULLON. — Réactions de la lutéine. *Soc. Biol.*, t. I, 535.
1902. BOUIN. — *Revue médicale de l'Est*. Les deux glandes à sécrétion int. de l'ovaire. La glande interstitielle et le corps jaune.
1904. BRODIN. — *Pratique dermatologique*, tome III, art. Xanthome.
1904. RIBBERT. — Die abscheidung intravenös injectionen gelösten Karms, in don. gewebe. *Zeitsch. für allg. Physiologie*, p. 201.
1907. BOUIN Aimé. — Recherche sur les cellules interstitielles de l'ovaire chez quelques mammifères. *Thèse Nancy*.
1907. RENAULT. — Les cellules raghiocrines connectrices. *Archives d'Anat. microscopique*, p. 495.

1908. PICK et PINKUS. — *In Dermat. Wochenschrift*, 46, p. 545. — *In Arch. fur Dermat. und Syph.*, 92, p. 228.
 - Zur Struktür und genese der Symptomatischen Xanthoma. *Deutsch. Wochenschrift.*, p. 1, 426.
 - Pringsheim. Darstellung und chemische Berschaffenheit der Xanthomsubstanz. *Deutsche Med. Wochenschrift*, p. 2, 145.
1909. HILCHERT. — Les kystes à luteine. *Congrès des gynécologues et accoucheurs russes*, Kieff, 25 avril 1909.
- PINKUS et PICK. — Die echten xanthomatosen neubildungen. *Dermat. Woch.* 99, p. 160.
1914. BRUGNATELLI. — Recherches sur la glande interstitielle du sein chez la femme. *Arc. ital. Biolog.*
1914. ANITSCHKOFF. — (Suite). Cholesterinfetten im subcutanen Binden gewerbe. *Arch. fur Dermat. u. Syph.*, CXX, p. 627.
1914. Bacmeister und Havers Zur Physiologie u. Pathol. der Cholesterin stoffwechsells. *Deusche Med. Wochenschrift*, p. 385.
1914. BORREL. — Plan pigmentaire et Noevocarcinome. *Bulletin du Cancer*, juin 1914.
1914. SCHMIDT. — Uber die Bedeutung des Cholesterins fué Xanthombildung. *Dermat. Zeit.*, XX, p. 137.
1914. LEBEDER. — Rapports de la cholestérinémie et de la lithiase biliaire. *Dermat. Wochenschrift*, p. 1, 343.
1918. LUBARSH. — Generalisierte Xanthom bei diabetes. *Deutsch. Med. Wochen.*, 1918, p. 484.
1919. ARTZ. — Beitrage sur Xanthomfrage. *Arch. fur. Der. u. Syph.* Bd. CXXVI.
1919. LAMBLING. — *Précis de biochimie.*
1919. STILLIANS. — Xanthom planum and tuberosum. *J. cutan. dis. and Syph.*

1919. BURGER. — Uber die genese des Xanthosis diabetica. *Deut. Med. Woch.*
1919. BORST. — Art. Xanthoma in *Aschoff pathologische anatomie*, 4^e édition, I, p. 768.
1919. REMER. — Xanthoma. *J. cut. Dis. and Syph.*
1920. CHAUFFART, Guy LAROCHE-GRIGAUT. — *Lipoides en pathologie*. XIV^e Congrès français de médecine.
1920. DE GAMRAT. — Un cas de Xanthomes multiples dits en tumeurs. *Ann. de Dermat. et Syph.*, n^o 11.
1920. SPILLMAN et VATRIN. — Contribution à l'étude du Xanthome papuleux généralisé. *Paris Méd.*, 6 mars.
1920. STEWART A FORSYTH. — On the occurrence of massive cholesterin deposit in the breast in cases of long standing mastitis. *British J. of Surgery*, VIII, 29. (Voir aussi D^o 1915, 9.)
1909. MILLER. — Uber die differentialdiagnostische bedeutung der plasmazellen. *Arch. f. Gynecologie*, Bd. 88.
1910. ASCHOFF. — Zur morphologie der lipoid substance. *Zieglers Beiträge*.
— Zur frage der cholesterinester-Verfettung beim menschen. *Unna festschrift*, II, p. 23.
1910. VON WINIWARTER. — Contribution à l'étude de l'ovaire humain. *Archives de Biologie de Liège*.
1910. MULON. — Sur une sécrétion lipoidique nouvelle de la glande interstitielle ovarienne. *Société de Biologie*.
1910. PINKUS et PICK. — Weitere mitteilungen zur lehre von den xanthomen. *Arch. f. Dermat. u. Syphyl.*, Bd. XCIX, p. 465.
1911. KAWAMURA. — *Die cholesterinether-Verfettung*. Iena.
1911. LEHMAN. — *Die neue Welt der flüssigen Kristalle*. Leipzig, p. 380.
1912. CHAUFFART, Guy LAROCHE, GRIGAUT. — Fonction

- cholestérinémique du corps jaune. *Arch. Obstétrique et Gynéco.*, 5 mai.
- YOUNG. — Graisse et cristaux de graisse de l'ovaire. *The J. of Obs. a Gyn. of the Bristish Empire.*
1912. CIACCO. — Les lipoides intracellulaires. *Biologie médicale*, n° 7, 8.
1913. SPIES. — Zur lehre der von Sehnenscheidenen u. Aponeurosen ausgelenden Rigenzellensarcome (Tumours myeloides et myelomes). *Diss. Wiessbaden u. Frankfurter Zeitung u. Pathol.* 13.
- STEWART. — *Journal of Path. and Bacterio.* (Voir aussi 1915.)
- ANITSCHKOFF. — Uber experiment. erzeugte Ablagerung von cholesterin und Anhaufung von Xanthomzellen Bindegewebe des Kaninschens. *Munch. med. Wochenschrift*, p. 2, 555.
1914. ANITSCHKOFF. — Uber vitale farbung und cholesterinspeicherung im organismus. *Med. Klin.*, p. 400.
- Experimentelle Untersuchungen uber die ablation von Cholesten.
1910. POTTET. — Corps jaune de la grossesse. *Th. Paris*, 1910-11, n° 6.
1912. ROUSSY. — *Bulletin du Cancer*, p. 192-227. Les cholestéatomes.
1913. TOURNEUX. — *Revue de Chirurgie*. Sarcomes des gaines tendineuses, XLVII, p. 817.
1913. KLEINERT. — Untersusuch. und gedanken uber des cholesterinetoffwechsell. *Berlin Klinin. Wochenschrift*, p. 820.
1914. L. DE JONG. — Etude anatomo-clinique de l'ovaire humain. *Thèse Paris*.
1920. HYMAN. — Van den Bergh u. Mullaer des lipochrome pigment, in *Blutserum*, t. 108, p. 279.
- U. Organen, Xanthosis, Hypolipochromie. *Biochimie. Zeitsc.*

1921. GAUDISSERT. — Hypercholestérinémie et rétinite albuminurique. *Bul. Med.*, XXXV, n° A, p. 90.
1921. *Soc. Anat.* Lefort et Durand. Lipome d'une trompe.
1921. KIRCH. — Über die Genese der blastomatose Xanthoma. *Verh. d. d. patholo. Gesell. Iena.*
1921. GOSSET, LOEWY, MAGROU. — Calcul de cholestérine. *Soc. Chir. Paris*, 14 décembre.
1921. VAS MUNCZ. — Case of Xanthoma disseminatum idiopathicum. *Ned. Tijdsch. v. Geneesk Chursh.*
1921. MASSON. — Les cellules de Langerhans, leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. *Bulletin S. F. Dermat. et Syph.*, mars.
- Essai sur les tumeurs noeviques. *Bul. Assoc. Fr. Cancer*, juillet.
- Les noevo-carcinomes. *Rapport au 2° Congrès des dermatologistes de langue française*, I, 923.
1921. ROSENTHAL et BRAUNISH. — Xanthomatosis und hypercholesterinemie. *Zeitstch. f. klin. Mediz.* Bd. 92.
1921. LIEMENS H. WERNER. — Zur Kenntnis der Xanthom. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* Bd. 136, p. 159.
- 1921-22. SAPPEY. — *Thèse Montpellier.*
1922. MENZEN. — Xanthoma multiple. *Kolner dermat. Gesel.*, 24 nov.
1922. SANDMAN. — Ein fall von pseudoxanthoma elasticum Darier. *Acta dermat. venereologico. of the fifth meeting of the northern derm.* Stockholm, 6 juin 22.
1922. WISE. — A Cas of diagnosis Xanthoma. *N. Y. dermat. Soc. M.*, 24 oct.
1922. ARNDT. — Kongenitales familiares. *Xanthom B. D. G.*, 12 déc.
1922. BECHET. — Xanthoma multiple associated with xanthoma palpebrarum. *New-York dermat. Soc.*, 28 nov.
1922. HEYMAN. — Multiple tuberosae. Xanthom. *Schlesische Dermat. Gesel.*, 8 juillet 1922.

1922. *Gyneco et obstetrique* (avec Rouville), t. V, p. 1.
1922. BENOIT. — Recherches sur la glande interstitielle du sein. *C. R. ant. Gand.*
1922. LEE et ADAIR. — Nécrose traumatique du sein. *Surgery a. Obstetrics*, volume XXXIV.
1922. SCHMIDT. — Erich Beitrage zur Xanthomfrage. *Arch. fur Dermat. und Syph.* Bd. 170.
1922. SIEMENS. — Uber ungewohnliche ausgebreitete xanthomatose ohne hypercholesterinemie. *Arch. fur Dermat. u. Syph.*
1922. SMITH D. T. — Giant centrospheres in xanthomatous aumors, *John Hopkins Hosp. Bulletin* September.
1922. SCHAMBERG. — Xanth. tub. of the face associated with a persistant erythema. *Arch. Derm. of Chicago.*
1923. DANIEL et BABES. — Etude sur le xanthome de la trompe utérine. *Presse médicale*, n° 102.
1923. CHUMA. — Uber organenveranderungen nach Lanolinfutterung beim. *Kaninchen Virchow's Archiv.* Bd. 242.
1923. MASSON. — Diagnostic des tumeurs, in *Sergent. Maloine*, éd.
1923. MOULONGUET. — La glande interstitielle de l'ovaire. *Thèse Paris.*
1923. STULZ, DISS. FONTAINE. — Granulome lipophagique du sein d'origine traumatique. *Bulletin et Mémoires de la Société anatomique de Strasbourg.*
1923. Guy LALOCHE. — Rapports de la cholesterinemie avec la lithiase biliare. *Journal médical français*, p. 203.
1923. PAUTRIER et LEWY. — Trois cas de Xanthome. *2^e Congrès des dermat. de langue française.*
1923. MASSON. — Rapport sur les noevo carcinomes. *2^e Congrès des dermatologistes de langue française.*
1923. PETRI. — Zur Kenntnis der Xanthomatosen Gewebsumvandlung Haemangioma xanthomatosum. *Centralblatt f. allg. path. u. path. Anat.*, XXXIV, n° 1.

1923. URBACH. — Echte Xant. oder Xanthomatose degeneration der Haut. *Klin. Wochenschrift*, n° 12, p. 542.
1924. OBERLING. — Le système réticulo endothélial. *Ann. Ana. Patho.* Tome 1.
1924. PAUTRIER-LEVY. — Contribution à l'étude de l'Histophysiologie cutanée. *Ann. Dermat. et Syp.*, décemb.
1924. HUFFSCMIDT. — Un cas de Xanthome familial. *Bul. Soc. dermat. et Syp. R. S.*, p. 4.
1924. PARKES, WEBER. — Xanthome cutané, Xanthomatose des autres parties du corps et diatèse cholestérinémique. *British of J. of dermat. and Syphi.* Août-septembre, p. 336-371.
1924. WEIDMAN FREEMAN. — *Arch. of dermat. a. Syp.* Février, p. 149.
1924. NITZESCU. — Insuline et cholestérinémie. *C. R. Soc. Biologie*, NP 7, p. 853.
1924. COLOMBIES. — Recherche sur la cholestérine. *Th. Toulouse.*
1924. LECÈNE. — Petridés. *Presse Médicale*, XXXII, p. 515. Tumeur à myeloplaxes des gaines tendineuses du coup de pied. Voir aussi *Société de Chirurgie*, 4 juin 1924.
1924. CHAUFFARD, BRODIN, YOVANOVITCH. — Traitement du Xanthome diabétique par l'insuline. *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris.*
- GREENBAUM. — Xanthoma tuberosa of the face with persistent faciale rythema. *Philadelphia dermat. Soc.*, 8 déc.
1924. KOERNER. — Ueber ein cystisches Xanthom der Kniegegend... *Wirsch. Arch. f. Pat. Anat. und Physio.* 25 T. 253, n° 12, p. 141.
1924. KOENIGSTEIN. — Xanthom der Brusthaut bei Icterus u. Lebercirrh. *W. D. G.*, 13 nov. 1924.
1924. LAPOWSKI. — Familial Xanthoma tuberosum multiple in two sistes. *New-York Academy of Med. Section of dermat.*, 11 nov.

1924. OKUWA. — A case of Xanthoma tuberosum Japan.
J. of dermat., n° 11, p. 66.
- WEIDMAN. — Xanthoma in tumors. *Philadelphia New York a. New England dermat. Soc.*, 14 oct.
1925. R. BARTHELEMY. — Xanthodermie, xanthochromie cut. xanthosis aurantiasis cutis ou a ochrodermatosis.
Gazette Hôpitaux, n° 37.
1925. CORSY. — Sur les cellules interstitielles et leur argentaffectivité dans les néoplasies mammaires de la chienne. *C. R. Société Biologie*, p. 86.
1925. OHNO. — Ueber pseudo xanthoma elasticum und dessen histologie. *A. f. D.* 25, T. 149, n° 2, p. 420.
1925. BULLIARD DOUAY. — Pseudo Xanthome des ovaires simulant la tuberculose. *Bulletin de l'Ass. franç. p. étude du cancer*, t. XIV, n° 5, mai 1925.
1925. LECÈNE, MOULONGUET. — Les tumeurs à myéloplaxes des gaines tendineuses. *Annales d'Anat. pat.*, p. 393.
1926. P. E. WEIL, CHEVALLIER. — Sur la maladie de Gaucher. *Paris Médical*, 25 mai, p. 465.
1926. FLANDRIN, DUCOURTIOUX, RAVAUD. — Cholestérinémie et glycémie au cours du xanthome. Essai de traitement par l'insuline. *Bulletin Société fr. Dermat.* 11 mars 1926.
1926. ARGAUD et SOULA. — Rapports morphologiques et signification de la cholestérinémie. *Prat. Méd. franç.*, octobre, p. 401.
1927. GRENAUT. — Xanthomes familiaux. *Thèse Paris*.
1927. SEZARY, LITCHTOWITZ, M. LEBLANC. — Xanthome auriculaire et palpébral. Ses rapports avec l'hypercholestérinémie et l'hyperuricémie. *Bul. Soc. Dermat. et Syp.*, 13 janvier 1927.
1927. SEZARY. — Localisations et pathogénie du Xanthome. *Bul. Méd.*, 30 avril 1927.
-

